



# **Relatório de Estágio Curricular numa *Full Service CRO – W4Research***

Helena Isabel Da Costa Martins

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em  
Gestão da Investigação Clínica

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a  
Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas |  
NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da  
Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola  
Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health)

Outubro 2020



# **Relatório de Estágio Curricular numa *Full Service* CRO – W4Research**

Helena Isabel Da Costa Martins

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em  
Gestão da Investigação Clínica

Orientador      Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro

Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a  
Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas |  
NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da  
Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola  
Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health)

Outubro 2020

Dedico este trabalho aos meus pais por todos os sacrifícios,  
amor, apoio e confiança que colocaram em mim.

## Agradecimentos

Este relatório, para além de retratar o percurso e conclusão de uma etapa, também representa todos aqueles que me apoiaram ao longo deste período e que contribuíram para esta minha conquista. Nesse sentido, gostaria de demonstrar a minha gratidão:

À Professora Maria Teresa Herdeiro, por todo apoio e disponibilidade, não só ao longo do Mestrado como durante esta experiência e desenvolvimento do presente relatório.

À Gestão da W4Research, pela oportunidade de integrar e desempenhar o meu estágio numa empresa de excelência.

À Magda Mota, por aceitar ser a minha orientadora e pelo apoio prestado durante todo este percurso.

À família da W4Research, pelo acolhimento caloroso, e por me fazerem sentir como um verdadeiro membro da equipa desde o início. Obrigada pela compreensão, apoio e entusiasmo, pelos momentos de alegria e sorrisos partilhados. Vocês serão sempre a minha primeira família de Lisboa.

Aos meus amigos e companheiros de todas as horas, que sempre acreditaram em mim e emprestaram um ouvido e ombro nos momentos de mais dificuldade.

À minha Família, que, apesar de longe, pude sempre contar com o seu carinho. E, sobretudo, um grande obrigado aos meus pais. Sem eles não seria possível me encontrar nesta etapa da minha vida. Por todo o amor incondicional, a paciência sem limites, o esforço incansável e por possibilitarem a concretização dos meus sonhos e acreditarem em mim e no meu potencial mesmo quando eu própria tinha dúvidas. Vocês são uma fonte de inspiração e sinto um orgulho enorme em ser vossa filha.

## Resumo

O presente relatório tem como objetivo retratar a experiência e conhecimento assimilados ao longo do estágio curricular desenvolvido numa *Clinical Research Organization*, a W4Research. O estágio, integrado no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, integrou atividades de monitorização, assim como outras funções associadas ao desenvolvimento de projetos de Investigação Clínica.

Este relatório também apresenta uma breve descrição do estado de arte da Investigação Clínica e inclui, associado à introdução sobre a Investigação Clínica, uma revisão bibliográfica sobre o *Risk-Based Monitoring*, um tema recente e de relevância atual.

Com este trabalho, o objetivo é demonstrar a visão, o desenvolvimento e as perspetivas adquiridas no estágio.

## **Abstract**

This report aims to describe the experience and knowledge assimilated through the curricular internship in a Clinical Research Organization, W4Research. The position, as a part of the Master's in Clinical Research Management, comprehended activities of Clinical Studies monitoring, as well as other tasks related to the development of a project in Clinical Research.

This document also presents a brief description of the state of the art of Clinical Research and includes a literature review regarding Risk-Based Monitoring, a current and relevant theme.

This work aspires to demonstrate the vision, development, and perspectives acquired in the internship.

## Índice

<b>ÍNDICE .....</b>	<b>I</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>II</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>V</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>V</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 OBJETIVOS DO ESTÁGIO .....	2
1.2 ENTIDADE DE ACOLHIMENTO .....	2
<b>2. ESTADO DE ARTE.....</b>	<b>5</b>
2.1 PROCESSO DE I&D .....	5
2.2 ESTUDOS SEM INTERVENÇÃO /ESTUDOS OBSERVACIONAIS .....	8
2.3 ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR.....	11
2.4 <i>CONTRACT RESEARCH ORGANIZATIONS (CRO)</i> .....	14
2.5 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA EM PORTUGAL .....	15
<b>3. MONITORIZAÇÃO BASEADA NO RISCO (RBM) .....</b>	<b>19</b>
<b>4. ESTÁGIO CURRICULAR: EXPERIÊNCIA ADQUIRIDA .....</b>	<b>27</b>
4.1 INTEGRAÇÃO NA W4RESEARCH .....	27
4.2 MONITORIZAÇÃO .....	27
4.2.1 EXEQUIBILIDADE E SELEÇÃO .....	27
4.2.2 SUBMISSÃO.....	28
4.2.3 VISITAS DE MONITORIZAÇÃO .....	29
4.3 OUTRAS ATIVIDADES.....	36
4.3.1 <i>Arquivo</i> .....	37
4.3.2 <i>Redação científica</i> .....	37
4.3.3 <i>Organização de Formações</i> .....	38
4.3.4 <i>Formações</i> .....	38
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>46</b>
ANEXO A .....	52
ANEXO B .....	53
ANEXO C .....	54
ANEXO D .....	54
ANEXO E .....	55
ANEXO F.....	55
ANEXO G .....	56
ANEXO H .....	56

## **Lista de Abreviaturas**

AE – Eventos Adversos (*Adverse Events*)

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CA – Conselho de Administração

CE – Comissão de Ética

CEC – Comissão de Ética Competente

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES – Comissões de Ética para a Saúde

CI – Consentimento Informado

COM – *Clinical Operations Manager*

COO – *Clinical Operations Officer*

COV – Visita de Encerramento (*Close-Out Visit*)

CPM – *Clinical Project Manager*

CRA – *Clinical Research Associate*

CRF – Caderno de Recolha de Dados (*Case Report Form*)

CRO – *Contract Research Organization*

CSM – Monitorização Estatística Centralizada (*Centralized Statistical Monitoring*)

CTA – *Clinical Trial Assistant*

EC – Ensaio Clínico

ECII – Ensaios Clínicos da Iniciativa do Investigador



eCRF – Caderno de Recolha de Dados eletrónico (*electronic Case Report Form*)

EMA – *European Medicines Agency*

EO – Estudo Observacional

FDA – *Food and Drug Administration*

GCP – Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practice*)

GEP – Boas Práticas Epidemiológicas (*Good Epidemiological Practice*)

GPP – Boas Práticas Farmacoepidemiológicas (*Good Pharmacoepidemiology Practice*)

GVP - Boas Práticas de Farmacovigilância (*Good Pharmacovigilance Practice*)

IC – Investigação Clínica

ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

I&D – Investigação e Desenvolvimento

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IP – Investigador Principal

ISF – *Investigator Site File*

ISPE – *International Society of Pharmacoepidemiology*

ME – Medicamento Experimental

MEGIC – Mestrado em Gestão da Investigação Clínica

MOV – Visita de Monitorização (*Monitoring Visit*)

MW – *Medical Writing*

OECD – *Organisation for Economic Co-operation and Development*

PMF – *Project Master File*

PSF – *Pharmacy Site File*

RBM – Monitorização Baseada no Risco (*Risk Based Monitoring*)

RI – Indicadores de risco (*Risk Indicators*)

SAE – Evento Adverso Grave (*Serious Adverse Event*)

SDV – *Source Data Verification*

SIV – Visita de Início (*Site Initiation Visit*)

SMF – *Site Master File*

SOPs – Procedimentos Operacionais Padronizados (*Standard Operating Procedures*)

W4R – W4Research

## **Lista de Tabelas**

**Tabela 1 – Vantagens e desvantagens dos estudos transversais.**

**Tabela 2 – Vantagens e desvantagens dos estudos caso-controlo.**

**Tabela 3 – Vantagens e desvantagens dos estudos coorte.**

## **Lista de Figuras**

**Figura 1 – Organigrama da W4Research.**

**Figura 2 – Organigrama do Departamento de Operações Clínicas.**

**Figura 3 – Correlação entre as fases de desenvolvimento e os tipos de estudos.**

**Figura 4 – Número de pedidos de autorização de ensaios clínicos ao INFARMED por ano de 2010 a 2019.**

**Figura 5 – Pedidos de autorização de ensaios clínicos por fases de desenvolvimento e ano de 2010 a 2019.**

## 1. Introdução

No âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC), e no culminar de aquisição teórica-prática envolvente a esta área, surgiu a oportunidade de realizar um Estágio Curricular na W4Research (W4R), durante o segundo ano do MEGIC. Para a escolha do local de estágio, contribuiu o facto de ser uma *Contract Research Organization* (CRO) nacional que tem vindo a assumir-se no mercado e na qual existia a possibilidade de desempenhar várias tarefas associadas à Investigação Clínica (IC), para além da monitorização de estudos clínicos. Sendo assim, a partir do dia 2 de Dezembro 2019 até ao 31 de Julho de 2020, foram desenvolvidas as atividades que constam neste relatório. No entanto, face à realidade imposta pela pandemia COVID-19, foi necessário interromper as atividades de estágio presenciais, pelo que a partir do dia 10 de Março, o estágio compreendeu apenas atividades de formação via remota.

Assim, neste relatório, encontram-se descritas as experiências desenvolvidas durante o estágio. Para uma mais fácil organização e posterior leitura, o relatório encontra-se segmentado da seguinte forma:

- Capítulo 1: introdução, referente ao contexto de realização do estágio e os seus objetivos, estrutura do relatório e breve caracterização da instituição acolhedora.
- Capítulo 2: breve abordagem do estado de arte da IC, incluindo o panorama de regulamentação e o contexto atual em Portugal.
- Capítulo 3: revisão de literatura sobre a monitorização baseada no risco (RBM).
- Capítulo 4: descrição do processo das atividades e das tarefas desempenhas ao longo do estágio.
- Capítulo 5: discussão, abrangendo uma avaliação das competências e conhecimentos assimilados, incluindo os desafios associados às tarefas desempenhadas nesta área.
- Capítulo 6: conclusão.

## 1.1 Objetivos do Estágio

De forma a avaliar o desempenho ao longo do estágio foram estabelecidos os seguintes objetivos:

- Conhecer a realidade do mercado de trabalho e as responsabilidades associadas ao mundo profissional;
- Integrar e compreender a dinâmica de uma CRO;
- Adquirir experiência profissional na área da IC, mais especificamente em Monitorização de Estudos Clínicos;
- Adquirir conhecimentos, capacidades e competências que permitam desempenhar as tarefas associadas às atividades principais de uma CRO, sobretudo em Monitorização de Estudos Clínicos;
- Consolidar e aplicar os conhecimentos teóricos assimilados durante o MEGIC;
- Desenvolver e demonstrar a aplicação das *soft skills*, como trabalho em equipa, comunicação (oral e escrita), autoconfiança, pensamento crítico, organização e gestão de tempo, resolução de problemas e autonomia.
- Realizar as tarefas atribuídas com sucesso, de forma precisa e cuidadosa dentro do período definido;
- Estabelecer uma rede de contactos com os vários intervenientes na IC.

## 1.2 Entidade de Acolhimento

A organização de acolhimento, W4Research Lda. - "*Work for Research*" é uma empresa nacional de consultoria científica e de *marketing* na área da saúde, fundada em 2014. Esta é formada por uma equipa multidisciplinar com experiência no domínio da consultoria, investigação e formação em saúde, adquirida no contexto da Indústria Farmacêutica e das CROs. A W4R apresenta competências nas áreas de medicina, *marketing*, ciências sociais e investigação no domínio da saúde. (1,2)

A missão da W4R consiste em desenvolver serviços de forma a contribuir para o desenvolvimento de conhecimento clínico e científico. Esta rege-se, em todas as atividades desempenhadas, por integridade, rigor, proatividade, multidisciplinaridade, cuidado com a sustentabilidade, valorização dos

colaboradores e foco no cliente. Estes valores visam a concretização da sua visão – estabelecer-se como uma empresa de referência no mercado das CROs. (1,2)

A W4R, sendo uma *full service* CRO, apresenta serviços de consultoria, formação e *resourcing*. (1)

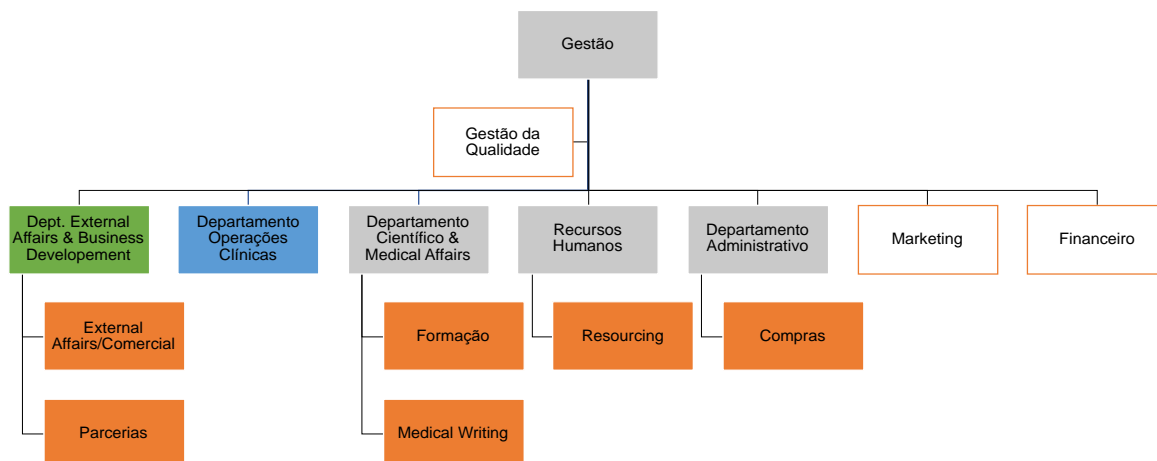
As atividades associadas ao serviço de consultoria incluem: o desenvolvimento e implementação de estudos clínicos, abrangendo a monitorização, gestão de dados, estatística e *medical writing* (MW). Para além disso, fornece outros serviços como a consultoria científica e de *marketing*, painéis de peritos e *focus groups*, auditorias/controlo de qualidade, assuntos regulamentares, farmacoeconomia, programação e *web design*, e farmacovigilância. (1,2)

As atividades de formação desenvolvidas e implementadas pela W4R englobam a formação em IC (ex. Monitorização, MW, Metodologias de Investigação) e na área comportamental (ex. Liderança e Gestão de Equipas, Comunicação e Gestão de Conflitos). A formação é desenvolvida à medida das necessidades e solicitações de cada Cliente. (1,2)

Os serviços de *resourcing* incluem o recrutamento, desenvolvimento e alocação de recursos humanos especializados e qualificados em posições na área da IC e Desenvolvimento Clínico. (1,2)

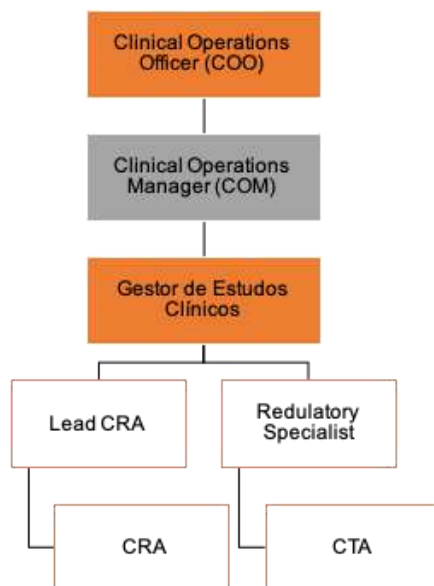
Estes serviços são prestados nos mercados nacional e internacional, a uma grande panóplia de clientes, que incluem a indústria farmacêutica, profissionais de saúde, hospitais, indústria de biotecnologia, CROs, investigadores e associações de médicos. (1,2)

A instituição encontra-se organizada de forma a assegurar a sua sustentabilidade e crescimento, como representado na figura 1. De modo a providenciar serviços de elevada qualidade, os departamentos de Gestão e Gestão da Qualidade colaboram intimamente. O Departamento *External Affairs & Business Development* engloba os departamentos de Parcerias e *External Affairs/Comercial*. O Departamento Científico & *Medical Affairs* compreende a Formação e *Medical Writing*. O *Resourcing* está incluído nos Recursos Humanos, e as Compras no Departamento Administrativo. A este nível hierárquico também se encontra os Departamentos de *Marketing* e Financeiros e o Departamento de Operações Clínicas. (2)



**Figura 6 – Organograma da W4Research.**

O Departamento de Operações Clínicas foi o departamento integrado durante o período de estágio. A sua hierarquia encontra-se descrita na figura 2. (2)



**Figura 7 – Organograma do Departamento de Operações Clínicas.**

## 2. Estado de Arte

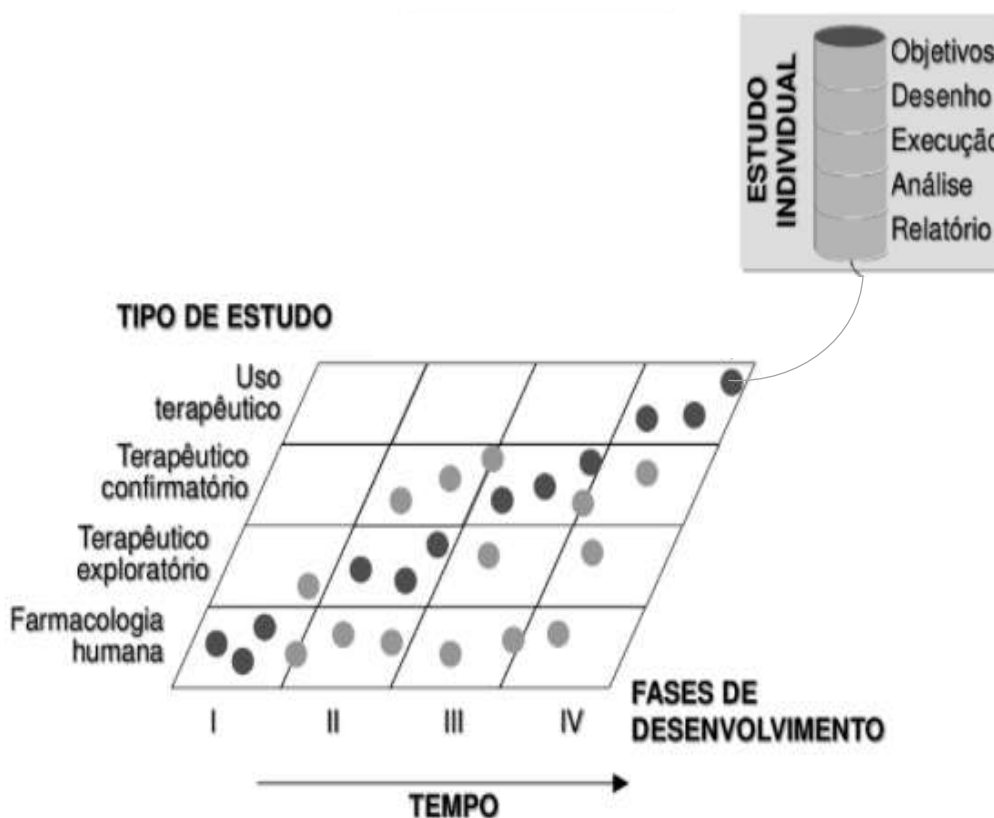
### 2.1 Processo de I&D

O processo de investigação tem como base a compreensão de uma determinada doença e das suas necessidades terapêuticas. A fase de descoberta inicia-se com a identificação do alvo terapêutico. O alvo consiste em substâncias químicas que apresentam potencial de interação com o futuro fármaco e a sua sucessiva validação. Nesta, confirma-se o papel e relevância do alvo na fisiopatologia da doença em células vivas e modelos animais. (3–6) O processo de investigação prossegue com a identificação/desenvolvimento de compostos moleculares que interagem e apresentam o efeito pretendido no alvo terapêutico selecionado, os "*hits*". Após confirmação da validade dos *hits*, com a finalidade de obter compostos candidatos, procede-se à otimização dos compostos moleculares, através de ciclos de alteração da sua estrutura e das suas propriedades, sendo o *screening* uma constante durante todo este processo. (3–6) São considerados compostos candidatos aqueles que apresentam as características desejáveis para continuar com a próxima etapa. Estes, antes de avançarem para o processo de desenvolvimento, são adicionalmente otimizados em termos de eficácia e propriedades farmacocinéticas e toxicológicas. (3–6)

O desenvolvimento pré-clínico constitui o próximo passo. Os testes conduzidos *in vitro* e *in vivo* - desenvolvimento não-clínico - permitem estabelecer a dose segura para iniciar os estudos de Entrada no Homem e os intervalos de dose a utilizar nos ensaios clínicos (ECs). Estes fornecem, também, informação sobre possíveis efeitos adversos. (7) Os estudos não-clínicos, para avaliação da segurança, incluem estudos de farmacologia, toxicidade geral, toxicocinética, segurança farmacológica, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e carcinogenicidade. Os estudos de carcinogenicidade são indicados para fármacos com uso pretendido de longa duração ou perante justa causa para preocupação. A condução de outros estudos que avaliam a segurança ocorre perante análise do caso em questão. (7)



O desenvolvimento clínico consiste na etapa seguinte do processo de Investigação e Desenvolvimento (I&D). A fim de obter autorização de introdução no mercado (AIM), é imperativo demonstrar a segurança e eficácia através de ECs. Os ECs podem ser classificados consoante a fase temporal em que são conduzidos, ou consoante o seu objetivo. As fases I, II, III e IV constituem as fases de desenvolvimento, sendo esta a classificação que, na atualidade, é mais comumente empregue. (8) Estudos de farmacologia humana, terapêutica exploratória, terapêutica confirmatória e uso terapêutico são os quatro tipos de estudos que constituem a classificação por objetivo. Estas duas classificações apresentam uma determinada transposição, como se pode verificar na figura 3, na qual os pontos mais escuros representam os tipos de estudos tipicamente conduzidos numa determinada fase, e os pontos mais claros, os menos frequentes. (8)



**Figura 8 – Correlação entre as fases de desenvolvimento e os tipos de estudos.**  
Adaptado a partir de ICH E8. (8)

Apesar da correlação existente, a classificação por objetivo é a mais indicada, uma vez que um tipo de ensaio pode ocorrer a qualquer momento do plano de Desenvolvimento Clínico. (8)

A cada componente da classificação dos ensaios estão associadas as seguintes características (8–10):

#### Farmacologia Humana (Fase I)

Estes ensaios podem ser realizados em voluntários saudáveis, pacientes com a doença ou em populações alvo (ex.: idosos, indivíduos com insuficiência renal), consoante o objetivo.

A avaliação da segurança e tolerabilidade, tipicamente realizada em voluntários saudáveis, ou em pacientes (caso o produto apresente um perfil de toxicidade elevado), são conduzidos a fim de determinar a dose máxima tolerada.

Outros objetivos deste tipo de EC constituem a determinação da farmacocinética, interações medicamentosas e alimentares, farmacodinâmica e do efeito clínico.

#### Estudos de Terapêutica Exploratória (Fase II)

Os ensaios de terapêutica exploratória iniciais tipicamente apresentam curta duração e são realizados numa população homogênea de participantes com a doença alvo, devido a restrição dos critérios de seleção. Como o nome indica, um objetivo primário consiste em explorar a eficácia terapêutica do medicamento. Outras finalidades deste tipo de estudos são a determinação das doses a serem empregues nos ensaios subsequentes, assim como a metodologia, desenho e *endpoints* dos estudos de terapêutica confirmatória.

#### Estudos de Terapêutica Confirmatória (Fase III)

Estes ECs têm como objetivo confirmar/demonstrar a segurança e eficácia do medicamento experimental, bem como suportar a avaliação do risco-benefício para obtenção da AIM e estabelecer relações de dose-resposta.

## Estudos de Uso Terapêutico (Fase IV)

Estes estudos são realizados após obtenção da AIM e têm como principal propósito otimizar o uso do produto para a indicação aprovada. Concretamente, os estudos de uso terapêutico possuem como objetivos aumentar a compreensão da relação risco-benefício na população geral e em populações específicas, identificar reações adversas menos frequentes e obter dados para uma recomendação de dose mais indicada.

### **2.2 Estudos sem Intervenção /Estudos Observacionais**

Para além dos ECs, os estudos observacionais (EOs) são elementos chave na IC, que permitem avaliar a segurança e efetividade do medicamento no mundo real, em contraste ao contexto controlado dos ECs. Os EOs possibilitam a identificação de eventos adversos, nomeadamente mais tardios e raros, uma vez que se encontram perante uma utilização por parte de uma população mais diversificada e de maiores dimensões, durante um período mais prolongado. Permitem também reconhecer efeitos relacionados com um uso incorreto ou *off-label* que ocorre em contexto de prática clínica. (11,12)

Segundo a lei 21/2014, um estudo clínico sem intervenção (estudo observacional) consiste num estudo, no qual:

" i) Os medicamentos sejam prescritos ou os dispositivos médicos sejam utilizados de acordo com as condições previstas na autorização de introdução no mercado ou no procedimento de avaliação de conformidade, respetivamente;

ii) A inclusão do participante numa determinada estratégia terapêutica não seja previamente fixada por um protocolo de estudo, mas dependa da prática corrente;

iii) A decisão de prescrever o medicamento ou utilizar um dispositivo médico esteja claramente dissociada da decisão de incluir ou não o participante no estudo;

iv) Não seja aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação e sejam utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos;". (13)

Os EOs podem ser descritivos, sendo o intuito destes a descrição da população em estudo, ou podem ser analíticos, pretendendo-se neste caso a avaliação de questões de causa-efeito. (12) É importante destacar que os objetivos científicos do estudo sem intervenção não são os responsáveis pela sua definição, sendo a abordagem metodológica empregue, a responsável por esta. (14)

Os EOs tipicamente conduzidos em IC são os seguintes, e apresentam as seguintes características (12,15,16) :

### Estudos Transversais

Como o nome indica, neste tipo de estudo os dados recolhidos são referentes a um único momento, sendo obtida informação relativa aos fatores e *outcomes* simultaneamente, para cada indivíduo incluído. Estes estudos permitem determinar a prevalência de uma doença num determinado ponto temporal e apresentam diversas vantagens e desvantagens como se pode verificar na tabela 1.

**Tabela 4 – Vantagens e desvantagens dos estudos transversais.**

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Realizados num curto espaço de tempo.	Não é indicado para doenças raras ou de curta duração.
Permitem avaliar populações específicas.	Não é possível estabelecer causalidade.
Permitem avaliar uma multitude de fatores de risco e <i>outcomes</i> , e estabelecer medidas de associação.	Não é possível determinar relação temporal entre os fatores e <i>outcomes</i> .

### Estudos Caso-Controllo

Neste tipo de estudo são selecionados indivíduos que apresentam a condição desejada, ou seja, os casos, e indivíduos que não apresentam essa mesma condição, o grupo controlo. Este é o ponto de partida, ao qual se procede a

comparação destes grupos, em termos do histórico de exposição aos fatores de risco em estudo. Os estudos caso-controlo são normalmente conduzidos retrospectivamente e as suas vantagens e desvantagens estão presentes na tabela 2.

**Tabela 5 – Vantagens e desvantagens dos estudos caso-controlo.**

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Permitem criar hipóteses.	Viés (Seleção da amostra, Memória, Recolha de dados)
Preferíveis para doenças raras e doenças com um intervalo de tempo substancial entre a exposição e o <i>outcome</i> .	Não permitem estimar incidência e prevalência.
Permitem avaliar uma multitude de possíveis fatores de risco.	Admitem avaliar apenas um <i>outcome</i> .
Conduzidos com poucos recursos e num curto período de tempo.	Pode ser difícil estabelecer relação temporal entre os fatores e <i>outcomes</i> .
Realizados com número reduzido de participantes.	

### Estudos de Coorte

Nos estudos de coorte, o ponto de partida é a exposição (exposto vs não exposto), sendo avaliado, após acompanhamento longitudinal, o desenvolvimento de uma condição (com *outcome* vs sem *outcome*). Existem dois tipos, relacionados com o momento em que se inicia a recolha de informação: os estudos de coorte prospetivos, cujo início da recolha é o presente, e os estudos de coorte retrospectivos em que o período de seguimento ocorreu cronologicamente anteriormente ao início do estudo. Estes estudos têm vantagens e desvantagens que são apresentadas na tabela 3.

**Tabela 6 – Vantagens e desvantagens dos estudos de coorte.**

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Permitem estimar incidência e a história natural da doença.	A exposição tem de se encontrar definida e quantificada antes do <i>outcome</i> .
Possibilitam avaliar uma multitude de <i>outcomes</i> .	Difícil de manter a consistência da condução do estudo durante todo o seu período.
Permitem estabelecer relação temporal entre a exposição e os <i>outcomes</i> e inferir sobre causalidade.	Perda de participantes ( <i>loss to follow-up</i> ) ao longo do período de acompanhamento.
Indicados para avaliar exposições raras.	Altos custos e realizados em amostras de grandes dimensões (dimensões ainda maiores em doenças raras - inadequados).

### **2.3 Enquadramento Regulamentar**

A Indústria Farmacêutica é um setor cuja regulamentação é muito específica e apertada. Tal pode verificar-se através da vasta regulamentação que abrange desde o processo de AIM, incluído o processo de I&D, ao fabrico, comercialização e uso do produto farmacêutico. (17) Devido à sua natureza da IC, esta é alvo de regulamentação estrita e de alta complexidade a nível científico, ético e legal. A implementação e condução de IC deve ter em conta, para além da regulamentação específica do país no qual é realizado, as *guidelines*, recomendações, legislação e regulamentos internacionais aplicáveis. (18,19)

Toda a IC deve reger-se pela Declaração de Helsínquia. Este documento fundamental, elaborado pela *World Medical Association*, estabelece o conjunto de princípios éticos para a investigação médica em seres humanos. (19)

Outra organização que contribuiu de forma essencial para o desenvolvimento farmacêutico é o *International Council for Harmonisation of Technical Requirements*

*for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Esta organização desenvolveu um conjunto de normas, com o âmbito de harmonizar os requisitos técnicos para obtenção da AIM de medicamentos para uso humano. (20) Sendo imperativo destacar da sua autoria a ICH E6 (R2) *Guideline for Good Clinical Practices* (GCP) - Boas Práticas Clínicas, que corresponde a um padrão internacional de qualidade ética e científica na condução de estudos clínicos. Mais especificamente, apresenta orientações para a conceção, realização, registo, notificação, publicação e revisão de um estudo. (21) A aplicação desta norma garante os direitos, segurança e bem-estar dos participantes assim como a credibilidade dos resultados. (21,22)

Na Europa, a elaboração da legislação, nomeadamente a aplicável ao setor farmacêutico, é do âmbito da Comissão Europeia e encontra-se compilada no *EudraLex*. As diretivas aplicáveis estão agrupadas no volume X. É de referenciar que, ao contrário dos regulamentos, as diretivas têm de ser transpostas para a legislação nacional de cada estado membro. (23,24) A *European Medicines Agency* (EMA) emite normas científicas associadas à condução de ECs, elaboradas pelo *Committee for Medicinal Products for Human Use*. (25) Para além disso, à semelhança da Comissão Europeia, também disponibiliza as *guidelines* ICH e recomendações para os detentores e requerentes de AIM. (26)

Em Portugal, para ser realizada IC, para além da GCP e da declaração de Helsínquia, é imperativo ter em consideração as seguintes diretivas, regulamentos e legislação (18,27,28):

### **Enquadramento Europeu**

Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril – providencia um enquadramento legal comum para os estados membros no que diz respeito à aplicação de GCP na condução de ECs. (29)

Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro – institui o código comunitário relativo aos medicamentos para uso Humano. (30)

Diretiva 2003/94/CE da Comissão Europeia de 8 outubro – estabelece princípios e diretrizes para as Boas Práticas de Fabrico de medicamentos e medicamentos experimentais (ME) para uso humano. (31)

Diretiva 2005/28/CE da Comissão Europeia de 8 de Abril – estabelece e detalha as GCP no que respeita aos ME, assim como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação dos mesmos. (32)

Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril – relativo aos ECs. Este regulamento, no momento em que entrar em vigor, revoga a Diretiva 2001/20/CE. (33)

Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de abril – referente à proteção das pessoas relativamente ao tratamento de dados pessoais e à sua livre circulação. (34)

### **Legislação Nacional**

Lei n.º 21/2014, de 16 de abril – aprova a lei da Investigação Clínica, revogando a Lei n.º 46/2004 e transpõe a Diretiva 2001/20/CE. Esta lei foi alterada pela lei n.º 73/2015 no sentido de corrigir, as condições nas quais os monitores, auditores e inspetores têm acesso ao registo dos participantes. (35)

Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de abril – transpõe para legislação nacional a Diretiva nº 2005/28/CE, estabelecendo o mesmo que esta. (36)

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto - Estatuto do Medicamento. (37)

Em Portugal, para conduzir um EC é necessário obter a autorização da autoridade competente, que neste caso é o INFARMED — Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, o parecer favorável da Comissão de Ética Competente (CEC), a CEIC — Comissão de Ética para a Investigação Clínica, assim como a autorização do Conselho de Administração (CA) do Centro de investigação. (35)

Comparativamente aos ECs, o enquadramento regulamentar dos EOs, não é tão desenvolvido. No entanto, segundo a Lei n.º 21/2014, os estudos sem intervenção devem se reger pelos mesmos princípios que os ECs, e o artigo 4, especifica que os EOs também têm de seguir as GCP. (35) Em Portugal a condução dos EOs, à



semelhança dos ECs, é dependente da autorização do CA do Centro e do parecer favorável da CEC. No entanto, para os EOs, estas são as Comissões de Ética para a Saúde (CES). Caso não exista uma CES no Centro de estudo em questão, é da responsabilidade da CEIC emitir o parecer ou designar uma CES para esse efeito.(35)

Outras normas a ter em consideração, são as Boas Práticas Farmacoepidemiológicas (GPP), as Boas Práticas Epidemiológicas (GEP) e as Boas Práticas de Farmacovigilância (GVP).

As GPP, desenvolvidas pela *International Society for Pharmacoepidemiology* – ISPE, têm como âmbito providenciar orientações para a planeamento, condução e interpretação deste tipo de estudos e garantir a sua qualidade e integridade. (38) As GEP publicadas pela *International Epidemiological Association* foram desenvolvidas a fim de destacar o papel das Comissões de Ética (CE), os Princípios Gerais Éticos e Consentimento Informado (CI), tal como as regras de bom comportamento relativo ao tratamento de dados pessoais, documentação dos dados e publicação neste tipo de estudos. (39) As GVP, aplicáveis tanto aos EOs como aos ECs, são medidas desenvolvidas pela EMA no sentido de facilitar a farmacovigilância, ou seja, atividades de deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema relacionado com o medicamento. Estas medidas são aplicáveis aos detentores de AIM, à própria EMA e aos Membros da União Europeia. (40)

## **2.4 Contract Research Organizations (CRO)**

A falta de eficiência do processo de I&D, proporcionou o *outsourcing*, que na atualidade consiste num procedimento padrão do modelo de negócio das empresas e abrange atividades do processo de I&D, mas não se limita apenas a esta porção da cadeia de valor. (41)

A fim de aumentar a eficiência da IC, os promotores recorrem aos serviços de CROs. Estas constituem *stakeholders* da IC, assim como os promotores. (41,42) As CROs, segundo a GCP, correspondem a "uma pessoa ou uma organização

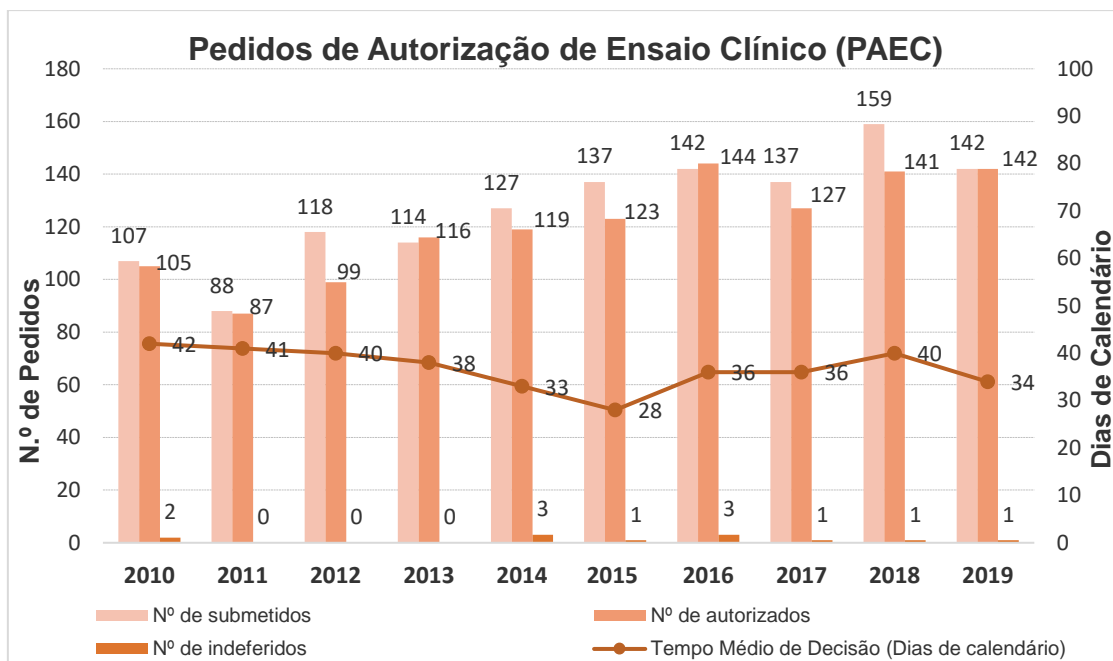
(comercial, académica ou outra) contratada por um promotor para desempenhar uma ou mais responsabilidades e funções do promotor relacionadas com os ensaios". (21) As CROs providenciam, nomeadamente, os seguintes serviços: monitorização, gestão de dados, desenvolvimento do protocolo, MW, análise estatística, gestão de projetos, seleção dos Centros e gestão do produto em investigação. (43) Os serviços prestados pelas CROs permitem aumentar a efetividade do processo de I&D, com menores custos mas mantendo a qualidade. (41) É de destacar que, apesar da delegação de funções e responsabilidades, o promotor será sempre o responsável final pela qualidade e integridade do estudo. (21)

## **2.5 Investigação Clínica em Portugal**

A condução de IC, em todas as suas vertentes, como previamente referido, é fundamental para qualquer país. Em países cujo a IC realizada atingiu um patamar de maturidade, o desenvolvimento de medicamentos produz efeitos diretos na melhoria dos cuidados de saúde e da qualidade de vida da população. Para além disso contribui para a riqueza do país em questão, devido à inerente criação de trabalho (direta e indiretamente), melhoria da balança comercial e aumento do produto interno bruto.

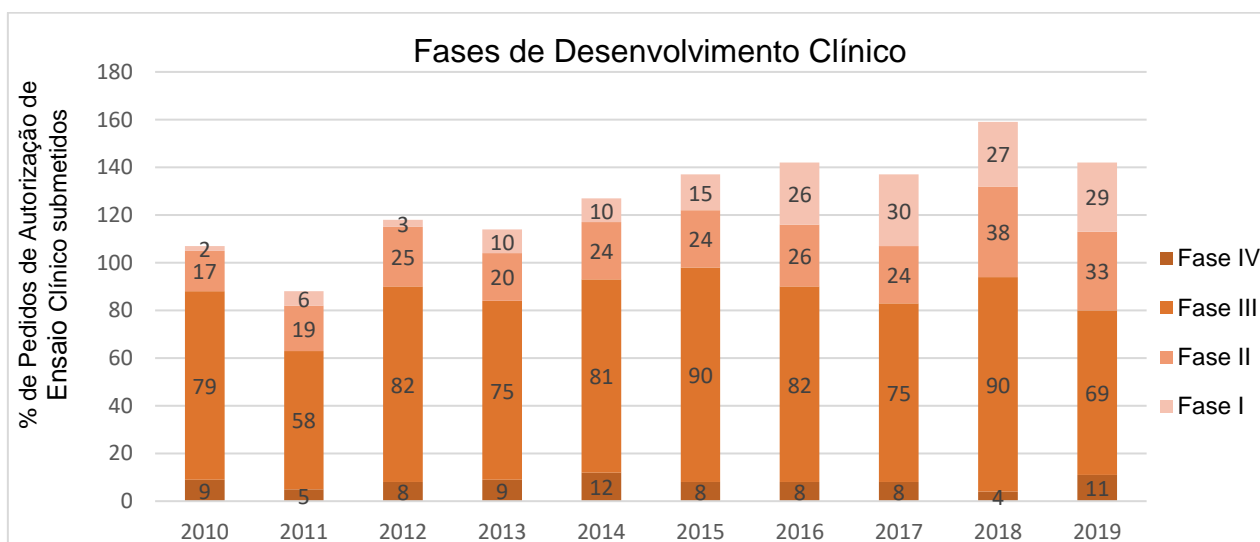
Em Portugal, os ECs constituem o paradigma da IC e são a parte dominante das atividades realizadas nesta área. (44)

Após um período de decréscimo do número de ECs associado ao panorama de crise em Portugal que culminou em 2011, verificou-se uma evolução positiva deste, como se pode verificar na figura 4. (42,45)



**Figura 9 – Número de pedidos de autorização de ensaios clínicos ao INFARMED por ano de 2010 a 2019.** Adaptado a partir de Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo Infarmed - INFARMED, I.P. (45)

Relativamente à fase do ensaio, de forma consistente, a fase III constitui a mais predominante, como evidente na figura 5, constatando-se que existe um aumento no número de ensaios em fase I, em ECs de bioequivalência (não *first-in-human*). (42,45)



**Figura 10 – Pedidos de autorização de ensaios clínicos por fases de desenvolvimento e ano de 2010 a 2019.** Adaptado a partir de Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo Infarmed - INFARMED, I.P. (45)

Outra estatística que permaneceu constante ao longo do tempo, corresponde ao tipo de promotor do ensaio. Verifica-se que os ensaios clínicos da iniciativa do investigador (ECII), permanecem, em Portugal, em percentagens residuais comparativamente aos ensaios promovidos pela indústria farmacêutica. (42,45)

Os ECII permitem desenvolver equipas de investigação robustas, essenciais para que um determinado Centro seja considerado como referência. Para além disso, também proporcionam comunicações científicas, assim como publicações em revistas de grande impacto, contribuindo para a reputação do investigador a nível nacional e internacional. Estes constituem fatores de atração para a condução de ensaios da iniciativa da indústria. Devido à relação benéfica entre os ensaios destes dois tipos de promotores, seria imperativo aumentar o número ECII conduzidos em Portugal. (42)

Em termos de área terapêutica, predominam os ECs com Antineoplásicos e Imunomoduladores, seguidos pelo ECs relativos ao Sistema Nervoso Central. (45)

Comparativamente a países como a Dinamarca, Bélgica, Holanda e Suécia, que apresentam uma população semelhante à de Portugal, verifica-se um elevado rácio de ensaios/população, sendo a Espanha e o Reino Unido os países que apresentam os mais elevados números absolutos de ECs. Assim, é possível verificar que Portugal apresenta um elevado potencial de crescimento na IC. Para esse efeito, é necessário perceber os obstáculos percecionadas à realização de ECs em Portugal, de forma a prosseguir em tornar o país uma referência. Na atualidade, o recrutamento dos doentes constitui um processo dificultado e lento, nomeadamente devido à ausência de um sistema de informação integrado associado aos doentes. Na prática, a referenciação de doentes é reduzida, devido à pouca cooperação e articulação entre os profissionais de saúde. Para além disso, existe uma complexidade burocrática inerente ao ensaio, que proporciona tempos de aprovação/respostas pouco competitivos (morosos), assim como uma limitação em termos de carreira de investigador e tempo para alocar à investigação clínica (não só do investigador, como também por parte de todos os profissionais de saúde), exprimindo-se assim num número reduzido de equipas especializadas. (42)

Apesar destes obstáculos Portugal apresenta características vantajosas para a realização de IC, como a capacidade de trabalho e competência elevada por parte dos investigadores e a qualidade dos dados, sendo este ponto fundamental. O

balanço permite apurar que o país apresenta espaço para crescer e melhorar o seu desempenho na IC. No entanto, para tal, é fundamental que todas as partes interessadas cooperem para a criação de iniciativas e condições para a condução desta. (42)

### 3. Monitorização Baseada no Risco (RBM)

A monitorização consiste na "supervisão do progresso do estudo e a garantia de que este é realizado, registado e comunicado/reportado de acordo com o protocolo, procedimentos operacionais padronizados (SOPs), GCP e os requisitos regulamentares aplicáveis". (21,35) O seu âmbito está associado, mais uma vez, aos direitos, segurança e bem-estar dos participantes, assim como à qualidade dos resultados do estudo. O processo em questão constitui uma obrigatoriedade e responsabilidade do promotor, sendo que o seu desempenho, como supramencionado, pode ser delegado nomeadamente a uma CRO. (21)

A ICH GCP, *guideline* a nível europeu, assim como emitida pela *Food and Drug Administration* (FDA), referem a abordagem sistemática e priorizada da monitorização baseada no risco (RBM – do inglês *Risk-Based Monitoring*). (21,46,47) A estratégia de monitorização estabelecida em cada estudo permanece à descrição do promotor, existindo flexibilidade. No entanto, esta escolha necessita de ser justificada, nomeadamente no plano de monitorização. (21,47) As atividades de forma geral, consistem numa conjugação de monitorização centralizada e "*on-site*". (21)

O processo de RBM corresponde ao processo adaptativo baseado na qualidade, no qual as atividades de monitorização são constantemente direcionadas para as áreas com maior impacto na segurança dos participantes e qualidade dos dados e focadas na prevenção e mitigação de potenciais fontes de erros ou dano. (47) Para tal, deve identificar-se os dados e processos críticos para o estudo, avaliar os riscos associados a estes e, conseqüentemente, desenvolver a estratégia de monitorização com base na informação obtida. (47,48) Consoante a estratégia da abordagem do RBM, as atividades de monitorização, nomeadamente o SDV é focado em determinados dados alvo – *Targeted Monitoring*, e/ou verificam-se determinados dados quando o limite (*threeshold*) de um *trigger* predefinido é atingido – *Triggered Monitoring*."

Os dados e processos essenciais para a garantia da proteção dos participantes e credibilidade dos resultados são os considerados como críticos. (21,47) A avaliação dos riscos compreende a identificação e compreensão dos riscos associados aos dados e processos críticos, nomeadamente em termos de impacto, detetabilidade e probabilidade de ocorrência. (21,46,47) Esta avaliação consiste numa base para o desenvolvimento do plano de monitorização. A avaliação possibilita determinar as prioridades e as abordagens a empregar na monitorização, em termos de tipologia, intensidade e extensão. Permite também estabelecer que riscos devem e podem ser abordados pela atividade de monitorização em detrimento de outras. (46,48,49) O processo de RBM é dinâmico, sendo a avaliação desempenhada de forma contínua e a monitorização ajustada perante esta. (46–48) As informações obtidas ao longo do estudo, nomeadamente resultantes das atividades de monitorização, também desencadeiam alterações nesta, a nível do estudo ou a nível do Centro. (50)

Também é importante estabelecer que eventos potenciam a revisão e alteração do plano de monitorização (ex. alterações ao protocolo, uma vez que podem proporcionar a identificação de novos riscos, ou no outro lado do espectro, eliminar riscos). (49,51)

O plano de monitorização, estabelecido através da avaliação do risco, deve abranger a estratégia de monitorização, as responsabilidades de todos os intervenientes a ela associada e os métodos, assim como o racional do emprego destes. (49)

Como acima referido, os dados e processos críticos correspondem àqueles que colocam em causa a segurança dos participantes ou a credibilidade do estudo, caso sejam incorretos, não sejam realizados ou sejam desempenhados de forma incorreta. (52)

Alguns dados e processos, são comumente reconhecidos como críticos para o estudo, incluindo a obtenção do CI, os critérios de elegibilidade, *endpoints*, eventos adversos graves (SAE) e *blinding*. (52)

Os riscos, em contexto de IC, correspondem a "potenciais eventos que apresentam impacto negativo na segurança dos participantes e integridade dos dados". (53) Com esta definição em mente é possível proceder à identificação e subsequente análise de riscos.

Determinados fatores devem ser considerados para efeitos de identificação de risco, compreendendo entre eles: a complexidade do desenho de estudo, tipos de *endpoints*, a complexidade clínica da população, o perfil de segurança do ME, a experiência prévia dos intervenientes, o EDC a empregar, equipamentos e procedimentos específicos do estudo, quantidade de dados e a fase do estudo. (46,47)

Uma estratégia de abordagem ao RBM consiste no recurso a Indicadores de Risco (RI). Estes correspondem a propriedades detetáveis de um estudo que apresentam, como o seu nome indica, riscos para os processos e dados críticos do mesmo. (53) Exemplos de indicadores incluem: taxa de recrutamento, SAEs reportados, intervalo de tempo entre visita do participante e introdução da informação referente no Caderno de Recolha de Dados (CRF), taxa de *queries*, entre outros. (54) Em conjunto com os RI, são estabelecidos *threesolds* (limites de tolerabilidade), sendo ações despoletadas quando estes limites são atingidos. No entanto, é de destacar que todo o processo associado à implementação de RI é complexo, desde a definição à sua validação, assim como a determinação do *threesold* apropriado. (54)

Os indicadores encontram-se normalmente agrupados por categorias de risco, sendo estas normalmente associadas com os fatores acima referidos. As categorias em questão incluem, normalmente, o perfil de segurança do ME, procedimentos médicos e de recolha de dados, o perfil da população em estudo e farmacovigilância. (55)



O resultado inerente ao processo de avaliação do risco corresponde a uma estimativa qualitativa (ex. "alto", "médio", "baixo") ou quantitativa do mesmo. (56) Existem diversos métodos de classificação do risco, nomeadamente, a atribuição de um nível de risco geral ao estudo, recorrendo aos tipos de riscos identificados, a classificação do risco a nível dos grupos de fatores de risco e, consequente, desenvolvimento de estratégias de mitigação relativas a cada uma destas categorias. Também existem ferramentas de RBM que atribuem o risco associado a todos os indicadores a nível individual. (55)

A fim de guiar o processo de RBM, existem várias ferramentas, sendo que o recurso a estas constitui uma recomendação da OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*). (55,57) Ainda segundo esta organização, estas ferramentas devem permitir a identificação e avaliação dos riscos e, em consequência, a determinação de estratégias e processos para mitigação dos mesmos. (57) As ferramentas disponíveis apresentam diferenças, nomeadamente no método de administração (software vs papel), na avaliação *baseline* de risco, assim como nas recomendações para atividades de monitorização presencial e centralizada. Na atualidade, a inexistência de uma abordagem padrão pode proporcionar incertezas a nível de escolha da ferramenta para efeitos de implementação da RBM. (51,55)

O tipo, extensão e frequência das atividades de monitorização desempenhadas são estabelecidas com base no processo de avaliação de risco. (46,52)

Relativamente ao tipo de atividades de monitorização, como supramencionado, a monitorização centralizada e a monitorização "*on-site*" são dois tipos empregues, preferencialmente em conjunto, na RBM. Para tal é fundamental ter presente as vantagens de cada um destes, a fim de estabelecer o nível a empregar.

## **Monitorização Centralizada**

O método de monitorização centralizada corresponde a uma avaliação de carácter remoto, ou seja, desempenhado num outro local sem ser o Centro de estudo. Esta avaliação pode ser conduzida por monitores, gestores de dados e estatísticos, associados ao promotor ou aos seus representantes. (46,47)

A monitorização centralizada apresenta um conjunto significativo de capacidades, que abrange inclusivamente algumas que se encontram associadas às visitas presenciais, assim como outras. (47) Sendo assim, através da variedade de processos que a monitorização centralizada, é possível, consoante o estudo e perante avaliação suplementar, focar, eliminar as visitas de monitorização "on-site". No entanto, este último ponto "eliminar" consiste numa prática pouco comum. (47) No âmbito deste relatório para efeitos de clareza, a monitorização centralizada encontra-se segregada em duas vertentes, a monitorização estatística centralizada (CSM) e a monitorização remota. (58)

### Monitorização Estatística Centralizada

A CSM recorre a várias técnicas como a revisão contínua dos dados e análise, nomeadamente, estatística através de algoritmos, a fim de detetar questões e prevenir problemas significantes. (47,54) O recurso a esta abordagem permite: identificar padrões e tendências nos dados, como distribuições incomuns (ex. falta de variância), arredondamentos e preferência nos dígitos, verificar dados em falta, inválidos, inconsistentes, *outliers* ou dados indicativos de desvios ao protocolo presentes no *eletronic Case Report Form* (eCRF). (47,58,59) É uma ferramenta que possibilita a deteção de anomalias e, além disso, importante para a deteção de fraude, falsificação e fabricação de dados. (54)

Esta abordagem de monitorização permite analisar todos os tipos de dados, inclusivamente em grandes quantidades, que através de outros métodos não seriam alvo de monitorização. (54,59) A CSM e o recurso a RI são complementares no processo de identificação de potenciais riscos na condução do estudo. (54)

A fim de ser possível realizar inferências estatísticas é necessária uma quantidade substancial de dados, sendo essencial ter este facto em consideração, de forma a maximizar a sua efetividade e a do processo de RBM em geral. No entanto, é importante indicar que a necessidade, em termos de quantidades de dados, apenas se aplica à análise estatística e não abrange a verificação contínua de dados (ex. introdução de valor na faixa indicada). (59)

Na atualidade, existe evidência que a CSM apresenta a capacidade de detetar a maioria dos *findings* de uma visita presencial. (54)

### Monitorização Remota

A monitorização remota corresponde ao desempenho de atividades, dependentes da interação entre a equipa do Centro e o monitor, que não são conduzidas no Centro, mas sim, como o seu nome indica, à distância. (49) Alguns destes processos são semelhantes aos realizados no Centro, sendo que, no passado, eram exclusivamente desempenhados "*on-site*". A facilitação de treino à equipa de investigação constitui um exemplo de tarefa que pode ser realizada quer via remota quer presencialmente. (58)

### **Monitorização "*On-Site*"**

As visitas de monitorização presenciais, na atualidade, permanecem um processo essencial associado à condução de estudos clínicos. (49) Estas visitas permitem ao promotor adquirir uma perceção da qualidade geral da realização do estudo ao nível do Centro, assim como de verificar aspetos críticos associados a este. (47,49,58) A monitorização "*on-site*" engloba diversas atividades, incluindo: motivação e treino da equipa de investigação, verificação da *compliance* e compreensão do protocolo, GCP e requisitos regulamentares, revisão dos procedimentos do estudo efetuados, verificação contínua da adequação dos recursos e instalações, *Source Data Review* (SDR) e *Source Data Verification* (SDV). (58)

A realização de SDV em grande extensão continua a ser uma prática comum. Como o seu nome indica, o SDV corresponde à confirmação entre os dados presentes nos documentos fonte e a informação constante dos CRFs. (60) Este processo é

de carácter reativo, uma vez que se procede à deteção e correção de erros, após a ocorrência destes. (50)

No RBM, a realização de SDV continua a apresentar relevância e valor. No entanto, esta atividade é direcionada para os dados considerados como mais importantes e associados a maior risco, o que permite alocar tempo a outras responsabilidades durante a visita. (51) A quantidade e os dados alvo de SDV são estabelecidos com base na identificação de dados e processo críticos, bem como na avaliação do risco. O método tradicional de monitorização corresponde a uma realização de visitas presenciais com 100% de SDV. (60) Este método tradicional encontra-se associado a elevados dispêndios em termos de tempo, recursos e custos. (60–62)

O RBM, apresenta como âmbito o desempenho da monitorização de forma efetiva e eficiente, proporcionando uma diminuição nos custos inerentes às atividades de monitorização e potenciando a qualidade dos dados e segurança dos participantes. Esta visão é partilhada pelas entidades como a EMA e a FDA, assim como pelas equipas de investigação. (46,47,50,63,64) Segundo inquéritos realizados sobre o RBM, os motivos principais para a sua adoção, segundo as organizações, consistem na melhoria da supervisão da qualidade, melhoria na qualidade de dados e redução de custos. (50,65) Este processo também é percecionado como instrumento redutor da fraude e fabricação de dados, por parte dos promotores e CROs. (63)

Para que a implementação do RBM apresente sucesso, é imperativo recorrer a uma abordagem multidisciplinar a nível dos intervenientes que desempenham o processo (desde gestor de dados aos monitores) e também é necessário um envolvimento e adaptação a nível da gestão de todos os intervenientes na IC, desde o Promotor ao Centro e Equipa de Investigação.(51)

Na atualidade, existe uma lacuna ao nível do conhecimento e compreensão da RBM por parte dos intervenientes na IC, sendo necessário treino neste. (51,63,64) A inexistência de uma abordagem *standard* ao RBM, constitui outra barreira para a sua implementação. As *guidelines* existentes apresentam recomendações

estratégicas e amplas, no entanto esta flexibilidade é importante, visto que o próprio processo deve ser o mais adequado ao contexto em que se encontra. (46,47,50,64)

Os estudos já realizados relativos à eficácia do RBM, apresentam diversos *designs* e focos. (66–69) Um estudo procedeu à comparação de monitorização intensiva (*on-site*) com a abordagem de RBM. Não foi possível demonstrar a não inferioridade deste último método, no entanto é de realçar que as duas estratégias apresentam diferenças reduzidas, assim como poder estatístico insuficiente, e ambas ficaram aquém dos objetivos de qualidade desejáveis. (66) Ao contrário do resultado deste estudo, um outro que também procedeu à comparação de uma ferramenta de RBM com a monitorização extensiva, demonstra que a abordagem de RBM empregue, não é inferior ao método tradicional e, para além disso, utiliza menos de metade dos recursos. (67) O estudo TEMPER, avaliou Centros cuja ativação de *triggers* despoletou visitas de monitorização comparativamente a Centros onde esta ativação não ocorreu. A conclusão do estudo é que a abordagem dos *triggers* empregue não era suficientemente discriminatória, no entanto, apresenta potencial, sendo importante o seu desenvolvimento. (68) O objetivo do estudo START consiste na avaliação da monitorização *on-site*, comparando a utilização de monitorização "central + local" vs a monitorização "central + local + *on-site*". Como resultado verificou-se que considerando, nomeadamente, os custos inerentes à realização de monitorização *on-site*, o valor adicional associado à realização deste, no contexto em questão, é mínimo. (69)

A evidência científica atual, relativa à efetividade desta abordagem, necessita de um maior investimento, sendo imperativo gerar mais dados que comprovem essa mesma efetividade. (64) As implementações de todas estas medidas proporcionarão maior clareza a nível das perceções positivas e negativas associadas ao RBM e solidificarão o uso efetivo deste processo.

Como previamente referido, a monitorização é um dos aspetos que contribui para garantir a qualidade. No entanto, este ato, por si só, não a permite garantir. O sistema de gestão da qualidade também deve empregar uma abordagem baseada no risco. (21,47)

#### **4. Estágio Curricular: Experiência adquirida**

A W4R, sendo uma empresa em crescimento, possibilita ao estagiário desempenhar diversas atividades na área dos estudos clínicos, para além das associadas à monitorização. Durante o estágio, foi possível adquirir competências nas funções de *Clinical Research Associate* (CRA), *Medical Writer* e *Clinical Trial Assistant* (CTA).

##### **4.1 Integração na W4Research**

No primeiro dia de estágio fui muito bem recebida e acolhida pela W4R, participando numa sessão de acolhimento, na qual me foi apresentada a empresa e o seu funcionamento. Como parte do processo de integração, o primeiro passo consistiu na autoformação nas SOPs e Manual de Qualidade da empresa, assim como da legislação em vigor e *guidelines*.

Aquando do momento de integração da W4R, é também apresentado um acordo de confidencialidade, relativo à informação à qual o estagiário tem acesso durante o período de estágio, pelo que não é possível a partilha de determinada informação para efeitos deste relatório.

##### **4.2 Monitorização**

A monitorização dos estudos clínicos é de carácter obrigatório, sendo que os monitores possuem um papel essencial na condução dos mesmos. Eles têm de garantir a segurança e os direitos dos participantes, juntamente com outras responsabilidades. E, para além disso, consistem no elo de ligação e comunicação entre o promotor e a equipa de investigação. (21)

###### **4.2.1 Exequibilidade e Seleção**

Para efeitos de identificação e seleção dos Centros e Investigador Principal (IP), vários fatores são considerados. Entre eles, os contactos fornecidos pelo promotor, a experiência prévia em estudos e/ou estudos da mesma área terapêutica, adesão ao protocolo, GCP e requisitos regulamentares, o número de participantes a recrutar, prevalência da doença/condição na área, disponibilidade para a realização

dos procedimentos, visitas de monitorização, auditorias e inspeções, requisitos do Centro, tempos de aprovação e recursos do Centro.

O contacto inicial é efetuado após aprovação do Promotor, com o objetivo de averiguar a disponibilidade e interesse em participar no estudo, sendo a informação fornecida geral. Após confirmação de interesse em participar, é apresentado e requerido a assinatura de um Acordo de Confidencialidade. De seguida, procede-se à avaliação do Centro/IP através de um questionário ou de uma visita de *Feasibility*. Esta pode corresponder ao processo alternativo ou a um processo complementar ao Questionário de *Feasibility*. A seleção é efetuada com base na informação inerente ao processo de avaliação e tem em consideração o tempo de aprovação do Centro, a experiência e disponibilidade do Investigador e a capacidade de recrutamento. O Promotor é a parte decisiva do processo final de seleção.

Durante o estágio, acompanhei vários estudos integrados na fase de *Kick-off*, nos quais as atividades de seleção e qualificação de Centros foram desempenhadas pelo Promotor. Também tive a oportunidade de colaborar na elaboração de um acordo de confidencialidade e questionário de *Feasibility* para um dos estudos em fase inicial.

#### **4.2.2 Submissão**

Como previamente referido, os EOs carecem de submissão à CES e ao CA. O dossiê de submissão é preparado pelo CRA/CTA em conformidade com os requisitos do Promotor e Centro e revisto pelo *Clinical Project Manager* (CPM). Este dossiê inclui uma lista de contactos (representante do promotor, da W4R e o IP), o requerimento ao CA e à CE, sinopse do protocolo em português, Protocolo, Página de assinaturas do Protocolo, o CI, CRF ou lista de variáveis, Autorização do Diretor de Serviço, CV do IP, acordo financeiro assinado ou declaração, quando aplicável. Em determinados Centros, os *templates* a utilizar são os do Centro em questão. Nesses casos procede-se ao seu preenchimento e envio para obtenção da assinatura.

Durante o estágio apenas tive oportunidade de contactar com o processo de submissão de EOs. Relacionado com esta atividade preparei os documentos para submissão aos Centros de vários EOs e realizei a adaptação de um contrato

financeiro para um Centro em específico. Para além disso, no âmbito de um estudo, entrei em contacto, em vários momentos, com o IP dos Centros e Diretores das ACES para recolher assinaturas em documentos para o processo de submissão à CES.

Posteriormente à submissão, é necessário realizar contactos regulares para acompanhar o processo. Caso durante o processo de aprovação o Centro coloque questões, estas devem ser respondidas o mais brevemente possível. Após aprovação por parte da CE e CA do Centro, este encontra-se apto para realização da visita de início.

Durante o decorrer de todo o estudo, é comum a ocorrência de adendas. À semelhança do dossiê de submissão, este é preparado pelo CRA /CTA e revisto pelo CPM.

Existem dois tipos de adendas: as não substanciais e as substanciais. As adendas substanciais consistem numa alteração que apresenta impacto num dos seguintes aspetos: a segurança e integridade (física ou psíquica) dos participantes, o valor científico do estudo, a condução ou gestão do estudo, ou a qualidade ou segurança do ME. As adendas não substanciais não apresentam impacto no desenvolvimento do estudo no Centro e nos seus procedimentos. As não substanciais apenas necessitam de notificação às entidades, enquanto que as adendas substanciais carecem de autorização/parecer das entidades envolvidas. As entidades em questão são as mesmas associadas à submissão inicial.

#### **4.2.3 Visitas de Monitorização**

De acordo com a lei da Investigação Clínica, o monitor, também designado como CRA, tem de garantir o registo correto e completo dos dados, assim como verificar se o armazenamento, distribuição, devolução e a documentação dos materiais em investigação se regem pelas GCP. (13) O número de visitas de monitorização é estabelecido pelo promotor e encontra-se presente no plano de monitorização.



Existem diversos tipos de visitas: visita de seleção, visita de início (SIV), visita de monitorização (MOV) e visita de encerramento (COV).

Apesar de existirem diversos tipos de visitas, há aspetos que são transversais a todas, tais como: o agendamento e confirmação da visita, o relatório da visita e a carta de follow-up.

A confirmação da visita deve conter: a data, hora e duração estimada da visita, os elementos da equipa cuja presença é imperativa, a agenda da visita, os documentos do Centro que são necessários e, no caso das COVs, os documentos a serem recolhidos e o arquivo de documentação.

A Carta de Follow-up é da responsabilidade do CRA e deve ser enviada ao Centro. Na W4R, o *timeline* de envio da carta é de 15 dias após a realização da visita, não obstante este pode variar consoante o promotor. Esta deve conter o resumo da visita, a lista de todas as questões identificadas resolvidas ou que carecem de seguimento, assim como as ações pendentes de resolução.

No caso da COV, o monitor elabora uma carta de *Close-Out*, a entregar durante a visita. Esta contém informação relativa ao Centro, como o número de participantes recrutados, os que completaram o estudo, os que descontinuaram precocemente o estudo e o motivo, o número de SAEs e o seu seguimento, bem como as questões resolvidas e ações tomadas, as condições de arquivo dos documentos e as responsabilidades do IP. Perante necessidade de comunicar assuntos relevantes após a COV, é enviada uma carta de follow-up com o resumo da visita e assuntos considerados como importantes. Os procedimentos da W4R indicam que, o envio deve ser efetuado até 10 dias depois da COV. Consoante autorização do CPM, em algumas situações, a carta de follow-up pode não ser enviada. No entanto, as circunstâncias devem se encontrar identificadas e o seu motivo descrito no relatório.

O Relatório é normalmente enviado em conjunto com a Carta de follow-up. Os relatórios apresentam informação referente aos procedimentos associados à realização das visitas em questão.

## Visita de Início

O objetivo principal desta visita consiste na formação da equipa envolvida no estudo, nos procedimentos do mesmo, sendo nesta claramente definido as responsabilidades de cada um. Durante esta visita, habitualmente com recurso a um PowerPoint, são nomeadamente abordados: o ME, o protocolo, o desenho, objetivos, *timelines*, procedimentos/cronograma do estudo, os critérios de inclusão e exclusão, o CI, o dossier do Investigador (ISF) e dossier da Farmácia (PSF) (quando aplicável), estratégias para identificação/recrutamento dos doentes, CRF, Monitorização, Farmacovigilância (reporte de eventos adversos (AEs) e SAEs), aspetos regulamentares e GCP. Antes da visita, de acordo com os procedimentos da W4R, é imperativo que esta seja confirmada via email.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de acompanhar duas SIVs realizadas por CRAs. Uma dessas, de carácter presencial, decorreu no âmbito de um EC de fase III, na área de Cardiologia. No fim, tive a oportunidade de apoiar a recolha das cópias dos seguintes documentos: Registo de Visitas assinado, Registo de Responsabilidades preenchido, Registo de Treino preenchido, assim como os CVs assinados dos membros da equipa de investigação, que se encontravam em falta aquando da visita, e a confirmação de receção dos materiais disponibilizados ao Centro.

O registo de Visitas é um documento no qual se encontra registado a data e o tipo das visitas de monitorização realizadas. O Registo de Responsabilidades é um documento importante no qual se encontram identificados todos os elementos da equipa de investigação e as suas responsabilidades. Este é um documento "vivo", podendo sofrer alterações durante o estudo, como nomeadamente adição de membros e suas responsabilidades e término de participação de membros. E o Registo de Treino consiste num documento no qual se encontra estipulado os documentos sobre os quais foram fornecidos treino, o responsável por facultar o treino, o elemento que recebeu o treino e a data do mesmo. Um documento extremamente importante é o *Source Data Origin Form*. Este indica o local onde se encontra os dados fonte, sendo, portanto, importante para o Monitor, assim como para o Auditor.

Outros documentos que podem ser recolhidos aquando de uma SIV incluem, por exemplo, o *Financial Disclosure Form*, o Certificado de Acreditação do laboratório, se aplicável e os Valores de Referência do laboratório local.

Também tive a oportunidade de participar numa SIV de um EO na área da oncologia, sendo esta de carácter remoto, devido à situação gerada pela COVID-19. Tendo em consideração a tipologia remota da visita, os documentos normalmente recolhidos durante a SIV foram enviados pelo Centro à W4R, digitalmente, após a condução da visita. Para além disso, o ISF foi enviado por email anteriormente à visita e o mesmo seguiu por correio após a realização da SIV.

No final da visita foram abordados assuntos relevantes, como documentação pendente e/ou material do estudo, e foram discutidas e/ou identificadas possíveis dificuldades no recrutamento, assim como a estimativa de inclusão do primeiro participante.

Após a visita de início, o Centro encontrava-se oficialmente apto para iniciar e proceder ao recrutamento de participantes.

Para cada uma das visitas em que participei, fui responsável pela elaboração do *draft* do relatório da mesma, sendo este revisto pelo CRA responsável pela visita, e, por último, revisto e aprovado pelo CPM do estudo, para, finalmente e se aplicável, se proceder ao seu envio para o Promotor.

No relatório da SIV, como previamente referido, consta informação relativa ao tipo de procedimentos desempenhados neste tipo de visita. Na W4R, o relatório contém informação quanto aos elementos que estiveram presentes e a sua função no estudo, a data e estado de aprovação/parecer das entidades competentes, se de facto foi explicado à equipa presente toda a informação a transmitir na visita em questão, se os materiais de estudo, dossiês e documentos foram efetivamente entregues e que documentos foram preenchidos e recolhidos. O relatório também apresenta os assuntos pendentes e o plano de ação e previsão para a resolução destes. Por último, apresenta uma secção com comentários gerais, na qual são descritos aspetos da visita que o monitor considere pertinente.

## Visita de Monitorização

O principal objetivo das MOV é garantir a condução do estudo no Centro de acordo com o Protocolo, em concordância com GCP, GVP e os requisitos regulamentares. À semelhança de qualquer tipo de visita de monitorização, é imperativo a sua confirmação previamente à sua realização. Outros aspetos importantes a realizar antes da visita são a revisão do relatório da visita anterior, conhecer os objetivos de recrutamento, verificar as correspondências com o Centro e outros documentos essenciais para identificar questões e ações pendentes e, ainda, ter conhecimento de toda a informação atualizada.

Durante a visita de monitorização, uma grande parte do tempo é alocada à verificação do CRF e condução de SDV. Aspetos muito importantes numa MOV consistem na revisão dos CI e a verificação dos aspetos de segurança, sendo prioritário verificar os AEs e SAEs reportados, verificar a existência de potenciais AEs e SAEs descritos mas não reportados, assim como realizar o seguimento de SAEs pendentes até à sua resolução. Outra atividade realizada aquando desta visita é o *quality check* dos dossiers, o que implica garantir que estes se encontram completos e atualizados. A verificação do Registo de Responsabilidades consiste noutra tarefa e procede-se à recolha da cópia deste documento aquando da inclusão de novos elementos na equipa do Centro. Durante a MOV, a visita a todos os departamentos envolvidos e a confirmação da manutenção do material necessário no Centro, também devem ser levados a cabo.

Numa visita de monitorização que acompanhei, no âmbito de um EO em Esclerose Múltipla, foi da minha responsabilidade a recolha da cópia referida, assim como da cópia do Registo de Visitas e do *Screening Log*. Este é um documento no qual se encontra a listagem de todos os potenciais participantes identificados, o número de *screening* do participante, se este forneceu o seu consentimento e efetivamente foi incluído no estudo, e para aqueles que não cumprem um determinado critério, a identificação do critério em questão. O *Screening Log*, é uma ferramenta importante, não só permite manter um *tracker* da motivação e atenção da equipa para o recrutamento, como também, contribui para a identificação de possíveis dificuldades de recrutamento ou necessidades de treino. Para além disso, também

recolhi os CVs e Notas Curriculares pendentes, atualizadas e assinadas, sendo estes documentos recolhidos normalmente aquando de qualquer MOV. A atualização do ISF com todos os documentos, como a nova versão do *Pocket Card* e Protocolo, também foi outra das minhas responsabilidades. Para além disso, tive a oportunidade de realizar SDV acompanhada pela monitora responsável.

No fim da visita, sempre que possível, é importante reunir-se com o IP e/ou membros relevantes da equipa do Cento, de forma a comunicar o ponto de situação do estudo, assim como todos os resultados importantes da visita, como questões pendentes nas *queries*/CRFs, desvios ao Protocolo ou outras questões maior, assim como comunicar as questões identificadas (resolvidas ou que carecem de seguimento).

Após a visita, mais uma vez, redigi o *draft* do relatório da mesma, sendo este revisto pelas duas monitoras da visita e, por último, revisto e aprovado pela CPM.

O relatório da MOV, na W4R, contém igualmente a informação dos participantes e assuntos regulamentares, materiais e documentos do estudo, as seções das ações pendentes e comentários gerais. No entanto, este apresenta informação relativa ao recrutamento (como o número de participantes previstos, incluídos, *screening failures*), a revisão do Consentimento Informado, ponto da situação, os desvios ao protocolo/ICH-GCP ocorridos, a manutenção das condições do centro e equipa de investigação, informação sobre o SDV realizado, os AEs e SAEs.

### Visita de Encerramento

O âmbito desta visita consiste na garantia de que tudo relativo ao estudo se encontra completo e documentado e que os documentos essenciais se encontram adequadamente arquivados. Também é importante garantir que os requisitos legais, éticos e as GCP, GPP, e GVP foram cumpridos, sendo importante transmitir à equipa do Centro as suas responsabilidades após a conclusão do estudo.

As atividades de encerramento do Centro são de carácter obrigatório. Assim sendo, esta pode ocorrer em situações diversas: após a conclusão do estudo, aquando do encerramento precoce (ex. baixo recrutamento) e em situação de não

conformidade. Esta visita ocorre após o último doente completar o estudo e estar concluída a monitorização do CRF, todas as questões/*queries* se encontrarem resolvidas e a medicação se encontrar apta para devolução ou destruição.

Mais uma vez, a confirmação da visita é um passo obrigatório antes da sua realização. É imperativo, para a sua preparação, a revisão do relatório da última visita de forma a tomar consciência das questões ou ações pendentes, assim como a revisão do *Site Master File* (SMF) para identificar os documentos em falta.

Durante a visita, o monitor tem de averiguar:

- se os CI de todos os participantes incluídos estão devidamente arquivados;
- se os formulários se encontram completos;
- se os documentos fonte estão atualizados e completos;
- se os registos dos CRFs se encontram completos, assinados e disponíveis;
- se as *queries* estão resolvidas;
- se sempre que requerido nos formulários, as assinaturas datadas e horas estão presentes;
- os aspetos de segurança, de forma a garantir que todos os AE foram reportados e descritos nos documentos fonte e CRFs corretamente, os SAEs e seus *follow-up* foram reportados no *timeframe* indicado e uma cópia arquivada no ISF;
- a reconciliação dos documentos ISF com o SMF;
- no caso dos EC, que o serviço da Farmácia se encontra devidamente encerrado, verificando se os formulários relativos ao ME estão completos, procedendo à reconciliação final da medicação e respetiva preparação para destruição/devolução e/ou confirmação da mesma e dos documentos concernentes. Ainda, é necessário confirmar que o PSF se encontra completo e em concordância com o *Project Master File* (PMF).

O monitor também deve visitar todos os serviços envolvidos no estudo, e verificar que os formulários associados aos serviços se encontram completos, assim como confirmar a destruição/devolução dos materiais excedentes.

Para além disso, recolhe-se as versões originais do Registo de Visitas, *Screening Log*, Registo de Responsabilidades, Notas Curriculares em falta, Registo de Treino, Formulários relativos ao ME, quando aplicável. Procede-se à compilação dos dossiês de estudo, sendo estes selados e etiquetados. É também comunicado à equipa do Centro o período de arquivo dos mesmos, 5 anos para os EO e 15 anos para os EC ou consoante as indicações do promotor. Ademais, é comunicado a necessidade de cumprimento das responsabilidades do Centro relativas à confidencialidade e política de publicação. O Centro também é informado sobre a possibilidade de auditorias/inspeções. Um aspeto importante, é a revisão e finalização das questões relativas a pagamentos. No final da visita são discutidos todos os resultados importantes da visita e listadas todas as questões identificadas que se encontram resolvidas.

A notificação do encerramento é uma atividade desempenhada pelo monitor, sendo esta comunicada ao Centro, CA e Autoridades Competentes.

À semelhança das outras tipos de visitas, estas também carecem de relatório, sendo este, quando aplicável, enviado ao Promotor.

Na W4R, o Relatório da COV contém igualmente as seções que são comuns aos outros dois, e para além disso contém informação sobre o cumprimento dos *timelines* do estudo, sobre as informações a transmitir na visita, SDV, os desvios ao protocolo, SAES, a dispensa, contabilização e destruição da medicação (quando aplicável), o encerramento dos serviços, os documentos disponibilizados e recolhidos, a devolução de materiais disponibilizados e pagamentos, e os assuntos pendentes e ações a tomar.

Durante o meu estágio não tive a oportunidade de participar numa COV. No entanto, recebi o respetivo treino, nomeadamente através das SOPs sobre o procedimento da mesma.

### **4.3 Outras atividades**

Durante o decorrer do estágio para além das funções de CRA, tive a oportunidade de desempenhar responsabilidades de arquivo, redação científica e organização de formações.

### 4.3.1 Arquivo

Existem vários dossiês associados a um estudo, nomeadamente: o PMF (Dossiê geral do estudo), o SMF (Dossiê do Centro), o ISF (Dossiê do Investigador), e o PSF (Dossiê da Farmácia). Os dois primeiros encontram-se nas instalações da W4Research e os restantes no Centro.

O CTA é responsável pela elaboração e manutenção dos dossiês do estudo. Todos os documentos inerentes à implementação de um estudo devem ser arquivados nos respetivos dossiês, PMF ou SMF. Na situação na qual o Promotor detém os dossiês nas suas instalações, todos os documentos devem ser enviados para o mesmo, periodicamente, quer digitalmente quer os originais em papel.

No início do estágio, foi-me alocada a responsabilidade do arquivo de todos os documentos, dos estudos cujo dossiês se encontravam na W4R, bem como a elaboração do PMF e SMF de novos estudos.

### 4.3.2 Redação científica

A redação científica constitui uma parte importante da IC e envolve um conjunto de atividades associadas à comunicação de dados clínicos e científicos. Na W4R, o procedimento associado às atividades de *medical writing*, para além da elaboração dos documentos, engloba a revisão dos mesmos. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de desempenhar algumas das tarefas de MW, incluindo:

- a adaptação de protocolos, com base na informação presente no plano de análise estatística e vice-versa;
- a elaboração de um plano de análise estatística;
- a redação do CI de um EO;
- a definição e revisão de listas de variáveis;
- a elaboração de um plano de monitorização;
- a realização de um *draft* de um plano de gestão de dados e a revisão de outro.

A elaboração dos documentos referidos, tem como base o *template* da W4R, exceto nos casos nos quais o Promotor solicita a utilização do seu próprio modelo.



A oportunidade de desenvolver alguns documentos para os quais não existiam um procedimento estabelecido surgiu durante o estágio, como a elaboração de um *Pocket Guide*, sendo que, após indicações por parte da responsável, procedi à sua concepção.

Para além disso, elaborei o *draft* inicial do Manual de Conduta da empresa, sendo este posteriormente revisto e aprovado.

Apesar desta atividade não consistir numa de MW, procedi à revisão de eCRFs de dois estudos. Iniciei este procedimento com a verificação da presença de todos os parâmetros da lista de variáveis no CRF. De seguida, testei todos os campos e suas validações e realizei um reporte da minha revisão no qual incluí sugestões para o tornar o mais intuitivo possível. Tive a oportunidade de elaborar um manual de utilizador do CRF de um estudo.

#### **4.3.3 Organização de Formações**

Uma das atividades desenvolvidas na W4R consistiu na organização de formações. Durante o meu estágio, apoiei o processo de submissão à Ordem dos Farmacêuticos de uma formação em Farmacovigilância. Esta submissão foi efetuada para obter créditos para os participantes, sendo estes exclusivamente farmacêuticos. Mais especificamente, foi-me pedido que fizesse uma pesquisa para o levantamento das informações importantes relativas ao processo, prazos e custos associados à submissão em causa, assim como ao preenchimento dessa mesma submissão com toda a informação necessária.

#### **4.3.4 Formações**

Desde o momento da suspensão do estágio até ao final do mês de Julho, foi-me oferecida a oportunidade de participar em formações externas organizadas pela W4R, assim como em formações internas. O conjunto de sessões de formações *online* ao público, na qual participei inclui as seguintes formações:

- Visitas de Monitorização Remotas;
- Gestão de Stress e Prevenção de *Burnout* em Isolamento Social;
- Farmacovigilância em Estudos Clínicos;
- Submissões de Estudos Clínicos;

- Gestão de Tempo e Produtividade no Teletrabalho;
- Gestão Remota de Estudos Clínicos.

## 5. Discussão

Este estágio foi uma experiência muito enriquecedora, apesar da sua curta duração, tendo tido a oportunidade de desenvolver competências tanto a nível profissional como a nível pessoal. O suporte de toda a equipa foi algo com que sempre pude contar, sendo o espírito de equipa e o excelente ambiente, uma forte contribuição para o meu crescimento. O estágio não se focou apenas nas atividades desempenhadas pelo monitor, o que, pessoalmente, considero uma mais-valia e um contributo fundamental para o desenvolvimento de um profissional mais completo, uma vez que adquiri uma perceção integral do contributo de todas estas atividades inerentes a um projeto. Para além disso, este estágio permitiu colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos na minha licenciatura e mestrado.

A formação académica foi, sem dúvida, um fator que contribuiu para o sucesso desta experiência, sendo que o conhecimento adquirido aquando da licenciatura, relativo às diferentes áreas terapêuticas, consistiu uma vantagem na participação de vários projetos em diversas áreas. Para além disso, as *soft skills* adquiridas, como o trabalho em equipa, resolução de problemas e proatividade foram, inquestionavelmente, ferramentas indispensáveis.

Ao longo do estágio pude constatar alguns obstáculos e desafios associados às atividades de monitorização. Um dos problemas que mais se destaca encontra-se na seleção dos Centros. Este processo é essencial, uma vez que a escolha do Centro e equipa "certa" consiste num importante fator para o sucesso ou falta deste no projeto. Na atualidade, a pouca formação e familiarização dos investigadores com as GCP e com a regulamentação inerente à IC consiste num dos principais problemas. Seria imperativo um esforço nesse aspeto, nomeadamente através de uma componente teórica obrigatória mais extensiva sobre a IC nos cursos da área da Saúde. A *compliance* com as GCP também está associada à motivação e disponibilidade da equipa. A inexistência de uma boa organização está associada a dificuldades na *compliance* por parte dos Centros.

Outro ponto a ter em mente, é que, frequentemente, a estimativa do número de participantes a recrutar indicado pelo Centro ser superior ao verdadeiro potencial

de recrutamento. Um dos fatores considerados neste processo consiste, como referido, nos tempos de aprovação do Centro, que consequentemente limita o período de recrutamento.

O processo de submissão aos Centros constitui um obstáculo ao aumento de estudos clínicos em Portugal. Cada Centro apresenta requisitos para a submissão que podem alterar, sendo necessário que o promotor se mantenha constantemente atualizado. Além disso, cada centro rege-se por um procedimento próprio para o desempenho de avaliação do estudo, sendo que, por vezes, este processo pode se prolongar por vários meses e ser inconsistente entre centros, verificando-se diferenças entre os pareceres e as aprovações. Os diversos tempos para aprovação proporcionam um desfasamento entre o início do estudo e o período de recrutamento nos vários Centros, o que pode levar ao insucesso do objetivo de recrutamento. Apesar de não ter participado ativamente no processo de submissão às autoridades competentes nacionais (CEIC e INFARMED), este também consiste numa barreira, devido à extensiva burocracia e tempo associado. Seria, então, importante otimizar o período de aprovação para reverter este obstáculo ao desempenho de IC em Portugal.

Associadas ao contrato financeiro, na atualidade, também existem desafios. Diferentes Centros apresentam diferentes *templates* de contrato e requisitos, o que implica, como já referido, a adaptação do contrato financeiro para cada Centro. Um dos passos inerentes a este processo é a garantia que todas as partes envolvidas (CA, laboratório, farmácia...) estão abrangidas no contrato e que os respetivos *fees* ficam estabelecidos antes do início do estudo. Também deverá ficar definido no contrato uma verba destinada à equipa do estudo. Este aspeto é de extrema importância, visto que a remuneração é, por vezes, um fator motivador para o desempenho e, na atualidade, necessita de ser melhor estabelecido entre o promotor e o CA. Em determinadas situações a negociação de um acordo financeiro pode se prolongar durante vários meses. Seria, então, importante definir diretrizes de forma a harmonizar o processo e as diferenças.

O contacto com a equipa de investigação é extremamente importante e constitui um obstáculo, dado que, muitas vezes, só é estabelecido após múltiplas tentativas. Apesar de consistir num processo desafiante, onde se verifica uma falta de

disponibilidade por parte da equipa de investigação, este é essencial, pois é fundamental para a motivação da equipa. Muitas vezes, esta situação verifica-se devido à falta de tempo dos profissionais de saúde para alocar à IC, uma vez que os investigadores têm de conciliar a IC com a prática clínica, o que por vezes não é fácil. Por sua vez, esta falta de tempo consiste noutro obstáculo.

Também existem desafios associados ao Promotor, quando nos encontramos perante um estudo multinacional. A nível internacional por vezes não compreendem a realidade portuguesa e os requisitos associados, que diferem dos restantes países, como por exemplo, a necessidade de estar claramente estipulado uma determinada informação no CI.

As atividades relacionadas com o arquivo, permitiram-me adquirir consciência e familiarizar-me com a grande panóplia de documentos envolvidos num estudo (notificações, pareceres, correspondências, contratos ...). Para além disso, nesta área, o que não se encontra registado e arquivado, “não existe” em termos legais e regulamentares.

Uma das tarefas que mais gostei de desempenhar foi, sem dúvida, as visitas de monitorização, nomeadamente devido ao contacto e também à perspetiva que é possível desenvolver sobre os restantes profissionais que fazem parte da equipa de investigação (ex. coordenador de estudo) e perceber o seu impacto e função. As visitas ao centro também permitem desenvolver a relação de confiança entre a equipa de investigação e a CRO/Promotor, o que também se verifica fundamental para o sucesso do estudo. A possibilidade de acompanhar uma SIV remota foi sem dúvida um importante momento de aprendizagem. Esta, permitiu entrar em contacto com um tipo de monitorização que não é muito usual, assim como de verificar a logística inerente que teve de ser adaptada. O que será, sem dúvida, uma ferramenta fundamental para futuras visitas na conjuntura atual.

O estágio foi condicionado pela pandemia COVID-19 e, nesse seguimento gostaria de ter desenvolvido mais atividades relacionadas com as visitas de monitorização e com a submissões de estudos clínicos, visto considerar que estas são importantes e enriquecedoras para um monitor em desenvolvimento.

Um monitor deve possuir as seguintes *skills*: responsabilidade, autonomia, organização, eficiência, gestão de tempo e comunicação interpessoal. Neste estágio tive a oportunidade de perceber a importância destas ferramentas e de as desenvolver. A capacidade de realizar um bom planejamento é essencial para o desempenho desta atividade, visto que a priorização efetiva é fundamental. No entanto, flexibilidade e adaptabilidade são outras características que um monitor e um plano devem possuir, visto que na área da investigação clínica, alterações/mudanças das circunstâncias são um acontecimento comum e constante. A assertividade é imperativa para ganhar a confiança de todos os envolvidos e para além disso é indispensável um grande conhecimento de toda a informação associada a um projeto. Esta necessidade é visível nomeadamente aquando de uma visita de início, na qual a equipa coloca todo o tipo de dúvidas associadas ao projeto e condição em estudo. Durante o estágio, também constatei que sou uma pessoa curiosa e motivada, sendo que apresento a iniciativa de adquirir mais conhecimentos em todas as tarefas independentemente da cativação destas.

## 6. Conclusão

Eu considero que, apesar de o estágio apresentar um período curto, este exibe um resultado muito positivo denotando-se um crescimento pessoal e profissional, sendo que os objetivos estabelecidos no âmbito deste foram atingidos.

A possibilidade de realizar esta componente prática, possibilitou uma melhor preparação para uma futura carreira nesta área, permitindo compreender verdadeiramente as funções de um CRA e de ganhar uma nova perspetiva para além daquela que tinha adquirido a nível teórico. Além disso, posso dizer que hoje tenho conhecimento e visão da panóplia das atividades desempenhadas por uma *Full Service CRO* e da dinâmica e do ambiente de trabalho de uma empresa nesta área.

A aquisição de competências, sobretudo associadas à monitorização, apesar de ter consciência que tenho margem para melhorar e adquirir conhecimentos, capacitou-me para integrar o mundo profissional.

Este estágio consolidou o meu desejo de ingressar na área da IC e permitiu adquirir conhecimento nas atividades que tenho maior interesse em desempenhar. Apesar de a função de CRA permanecer a que considero ser mais apelativa, desenvolvi uma outra perspetiva, nomeadamente quanto à possibilidade de desempenhar uma função mais associada ao aspeto regulamentar.

O objetivo é, num futuro próximo, continuar a adquirir conhecimento e competências como profissional na área da IC. Esta área, e os estudos clínicos podem fazer a diferença no futuro de cada paciente e da saúde em geral, que consiste no meu principal fator de motivação de integração da mesma. Portugal apresenta grandes capacidades de crescimento nesta área, de modo a se tornar um país competitivo a nível internacional, o que considero um outro aspeto cativante.

O meu sucesso nesta etapa deve-se em grande parte à família da W4R. Gostaria de agradecer a toda a equipa pelo fantástico acolhimento e acompanhamento, e

por todo o apoio e empenho em todos os momentos, incluindo os mais complicados, proporcionados pela situação que vivemos na atualidade.



## 7. Bibliografia

1. W4Research [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.w4research.com/?lang=pt-pt>
2. W4Research – Manual da Qualidade. 2018.
3. Sinha S, Vohora D. Drug Discovery and Development: An Overview. In: Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research. Elsevier Inc.; 2017. p. 19–32.
4. Griffin JP, Posner J, Barker GR. The Textbook of Pharmaceutical Medicine [Internet]. Griffin JP, Posner J, Barker GR, editors. The Textbook of Pharmaceutical Medicine. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.; 2013 [cited 2020 Mar 25]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118532331>
5. Hughes JP, Rees SS, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery [Internet]. Vol. 162, British Journal of Pharmacology. Wiley-Blackwell; 2011 [cited 2020 Mar 26]. p. 1239–49. Available from: [/pmc/articles/PMC3058157/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/209903/)
6. Apifarma. Processo de I&D de um Medicamento [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: [https://www.apifarma.pt/salaimpresa/Infografias/Documents/Processo de ID de um Medicamento.pdf](https://www.apifarma.pt/salaimpresa/Infografias/Documents/Processo%20de%20ID%20de%20um%20Medicamento.pdf)
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2). 2009.
8. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. General Considerations for Clinical Trials E8. 1997.
9. Trials NRC (US) P on HMD in C. Clinical Trials: Overview and Terminology. 2010 [cited 2020 Mar 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209903/>
10. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: A narrative review. Postgrad Med [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 Mar 29];123(5):194–204. Available from: [/pmc/articles/PMC3272827/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/209903/)
11. Cohen AT, Goto S, Schreiber K, Torp-Pedersen C. Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting? Eur Hear Journal, Suppl [Internet]. 2015 [cited 2020 Apr 2];17:D2–8. Available from: [https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/17/suppl\\_D/D2/2949926](https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/17/suppl_D/D2/2949926)
12. Gilmartin-Thomas JFM, Liew D, Hopper I. Observational studies and their utility for practice. Aust Prescr. 2018 Jun 1;41(3):82–5.
13. Assembleia da República. Lei nº 21/2014, de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica. Diário da República, 1A série - Nº 75 [Internet]. 2014;2450–65. Available from: <https://dre.pt/application/dir/pdf1sdip/2014/04/07500/0245002465.pdf>
14. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) -

Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2) [Internet]. 2017. Available from: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

15. Johnson LL. Design of Observational Studies. In: Principles and Practice of Clinical Research. Elsevier; 2018. p. 231–48.
16. Boyko EJ. Observational research - Opportunities and limitations [Internet]. Vol. 27, Journal of Diabetes and its Complications. NIH Public Access; 2013 [cited 2020 Apr 2]. p. 642–8. Available from: [/pmc/articles/PMC3818421/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011111/)
17. Singh G. Chapter 9 - Pharmaceutical Medicine and Law. In: Vohora D, Singh GBT-PM and TCR, editors. Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research [Internet]. Boston: Academic Press; 2018. p. 141–56. Available from: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128021033000109](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128021033000109)
18. Clinical trials | Public Health [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials_en)
19. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
20. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.ich.org/>
21. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonized Guideline: Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). In 2016.
22. European Medicines Agency. Clinical trials in human medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2017 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>
23. Law | European Commission [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: [https://ec.europa.eu/info/law\\_en](https://ec.europa.eu/info/law_en)
24. EudraLex - EU Legislation | Public Health [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en)
25. Scientific guidelines | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>
26. European Legislation [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.rnec.pt/uniao-europeia>
27. Legislação Internacional [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from:

<https://www.ceic.pt/web/ceic/internacional>

28. Legislação nacional aplicável - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/legislacao\\_nacional-aplicavel](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/legislacao_nacional-aplicavel)
29. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. Diretiva 2001/20/CE de 4 de Abril de 2001. Relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. J Of das Comunidades Eur. 2001;L121(1.5.2001):34–44.
30. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. Directiva 2001/83/CE do de 6 de Novembro de 2001. Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. J Of das Comunidades Eur. 2001;L 311(28.11.2001):67–128.
31. Comissão Europeia. Directiva 2003/94/CE de 8 de Outubro de 2003 que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano. J Of da União Eur. 2003;L 262(14.10.2003):22–6.
32. Comissão Europeia. Directiva 2005/28/CE de 8 de Abril de 2005 que estabelece princípios e directrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos. J Of da União Eur. 2005;L 91(9.4.2005):13–9.
33. REGULAMENTO (UE) N.º 536/2014 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 16 de abril de 2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE. J Of da União Eur. 2014;L 158(27.5.2014):1–76.
34. REGULAMENTO (UE) 2016/679 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 27 de abril de 2016 relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e que revoga a Diretiva 95/46/CE (Regulam. J Of da União Eur. 2016;L 119(4.5.2016):1–88.
35. Lei n.º 21/2014 de 16 de abril Aprova a lei da investigação clínica. Diário da República, 1ª série. 2014;N.º 75(16 de abril de 2014):2450–65.
36. Decreto-Lei n.º 102/2007 de 2 de abril. Diário da República, 1ª série. 2007;N.º 65(2 de Abril de 2007):2078–84.
37. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto Estatuto do Medicamento. 2006;
38. International Society for Pharmacoepidemiology. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). 2015.
39. International Epidemiological Association. Good Epidemiological Practice (GEP) IEA Guidelines for Proper Conduct of Epidemiologica Research. 2007;
40. Good pharmacovigilance practices | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 Apr

- 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
41. Mittal B. Pharmaceutical productivity: challenges and opportunities. In: How to Integrate Quality by Efficient Design (QbED) in Product Development. Elsevier; 2020. p. 59–86.
42. PwC. Ensaios clínicos em Portugal. 2019.
43. Young JC, Nesbitt L. Ethical Concerns in Clinical Research. In: Drug Discovery and Development. CRC Press; 2019. p. 425–51.
44. PwC. Ensaios clínicos em Portugal. 2013.
45. Estatísticas de avaliação de ensaios clínicos pelo Infarmed - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2020 Apr 22]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas>
46. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. Compliance and Inspection. 2013.
47. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, et al. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring. 2013.
48. Meredith S, Ward M, Booth G, Fisher A, Gamble C, House H, et al. Risk-adapted approaches to the management of clinical trials: guidance from the Department of Health (DH)/Medical Research Council(MRC)/Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) Clinical Trials Working Group. Trials [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 May 8]; Available from: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20150111011944/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-ctu/documents/websiteresources/con111784.pdf>
49. Risk proportionate approaches in clinical trials Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use. 2017.
50. Shukla BK, Khan MS, Nayak V. Barriers, adoption, technology, impact and benefits of risk based monitoring. Int J Clin Trials [Internet]. 2016 Feb 14 [cited 2020 May 23];3(1):9. Available from: <https://www.ijclinicaltrials.com/index.php/ijct/article/view/100>
51. Limaye N, Jaguste V. Risk-Based Monitoring (RBM) Implementation: Challenges and Potential Solutions. Ther Innov Regul Sci. 2019 Mar 1;53(2):183–9.
52. Fda, Cder, Purdie, Florine P. A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Questions and Answers Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE [Internet]. [cited 2020 May 9]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

53. Jongen PMJM, van den Bogert CA, van de Laar CWE, Notenboom K, Hille ETM, Hegger I. Risk indicator taxonomy for supervision of clinical trials on medicinal products. *Curr Med Res Opin.* 2016 Jul 2;32(7):1269–76.
54. Buyse M. Centralized Statistical Monitoring As a Way to Improve the Quality of Clinical Data. *Appl Clin Trials* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jun 6]; Available from: <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/centralized-statistical-monitoring-way-improve-quality-clinical-data>
55. Hurley C, Shiely F, Power J, Clarke M, Eustace JA, Flanagan E, et al. Risk based monitoring (RBM) tools for clinical trials: A systematic review. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2020 May 14];51:15–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27641969/>
56. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Quality Risk Management Q9 [Internet]. 2005 [cited 2020 May 18]. Available from: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
57. OECD. OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials [Internet]. 2013 [cited 2020 May 14]. Available from: <http://www.oecd.org/sti/inno/oecd-recommendation-governance-of-clinical-trials.pdf>
58. National Health and Medical Research Council. Risk-based Management and Monitoring of Clinical Trials Involving Therapeutic Goods [Internet]. 2018 [cited 2020 May 19]. Available from: [www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/EH59B](http://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/EH59B)
59. Rosenberg MJ. Key Considerations in the Transition to Risk-Based Monitoring. *Ther Innov Regul Sci.* 2014 Dec 30;48(4):428–35.
60. Nielsen E, Hyder DA, Deng C. A Data-Driven Approach to Risk-Based Source Data Verification. *Ther Innov Regul Sci.* 2014;48(2):173–80.
61. Olsen R, Bihlet AR, Kalakou F, Andersen JR. The impact of clinical trial monitoring approaches on data integrity and cost - A review of current literature [Internet]. Vol. 72, *European Journal of Clinical Pharmacology*. Springer Verlag; 2016 [cited 2020 May 20]. p. 399–412. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26729259/>
62. Simović M, Nikolić N. Challenges of risk-based monitoring of clinical trials. Vol. 32, *Clinical Research and Regulatory Affairs*. Taylor and Francis Ltd; 2015. p. 85–9.
63. Kumar PP, Dalal J, Jadhav MP. Risk Based Monitoring (RBM): A global study focusing on perception and merits among clinical investigational sites. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 2016 Dec 15 [cited 2020 May 22];4:155–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736479/>
64. Hurley C, Sinnott C, Clarke M, Kearney P, Racine E, Eustace J, et al. Perceived barriers and facilitators to Risk Based Monitoring in academic-led clinical trials: A mixed methods study. *Trials* [Internet]. 2017 Sep 11 [cited 2020 May 9];18(1):423. Available from:

- <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-2148-4>
65. Tracking adoption of risk assessment and RBM. CenterWatch Mon [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 24];24(10). Available from: <https://www.centerwatch.com/articles/13010>
  66. Journot V. OPTIMON first results of the French trial on optimisation of monitoring [Internet]. 2015 [cited 2020 May 27]. Available from: <https://ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/OPTIMON/docs/Communications/2015-Montpellier/OPTIMON - EpiClin Montpellier 2015-05-20 EN.pdf>
  67. Brosteanu O, Schwarz G, Houben P, Paulus U, Strenge-Hesse A, Zettelmeyer U, et al. Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study. Clin Trials [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 May 25];14(6):584–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718334/>
  68. Stenning SP, Cragg WJ, Joffe N, Diaz-Montana C, Choudhury R, Sydes MR, et al. Triggered or routine site monitoring visits for randomised controlled trials: results of TEMPER, a prospective, matched-pair study. Clin Trials [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 May 25];15(6):600–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6236642/>
  69. Wyman Engen N, Huppler Hullsiek K, Belloso WH, Finley E, Hudson F, Denning E, et al. A randomized evaluation of on-site monitoring nested in a multinational randomized trial. Clin Trials [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2020 May 27];17(1):3–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31647325>

## Anexo A

### DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que **Helena Isabel da Costa Martins** realizou um estágio académico na W4Research, Lda. desde o dia 2 de Dezembro de 2019 até ao dia 31 de Julho de 2020, perfazendo um total de 331h30min.

Pelos Recursos Humanos,

Nome: Rita Lopes Alcoforado

Assinatura:  Data: 31/Jul/2020

Pela Gerência,

Nome: Nélia Lima

Assinatura:  Data: 31/jul 2020



## Anexo B



### PARECER

No âmbito curso do 2.º Ciclo de Estudos conducente ao grau de Mestre em Gestão de Investigação Clínica, Mestrado que resulta da colaboração entre a Universidade NOVA de Lisboa (Nova Medical School | Faculdade de Ciências Médicas (NMS | FCM), NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública) e a Universidade de Aveiro, e na categoria de Orientadora, venho por este meio declarar que o Relatório de Estágio, intitulado Relatório de Estágio Curricular numa *Full Service* CRO – W4Research e realizado pelo aluno Helena Isabel Da Costa Martins, se encontra finalizado, reunindo as condições para ser apreciado e defendido.

O Orientador

Manoel Teófilo Ferreira Hedeiro

Data

13-10-2020



## Anexo C

### CERTIFICADO



Certifica-se que **Helena Isabel da Costa Martins**, nascida a 08/08/1997 natural de \_\_\_\_\_, portadora do Cartão de Cidadão nº 14791156 emitido pelo Arquivo de Identificação de \_\_\_\_\_, válido até 30/12/2024, participou na sessão de Formação Remota "**Visitas de Monitorização Remotas**" que decorreu a 20 de abril de 2020, com a duração total de 1,5 horas.

O Formador

  
W4RESEARCH

Lisboa, 20 de abril de 2020

## Anexo D

### CERTIFICADO



Certifica-se que **Helena Isabel da Costa Martins**, nascida a 08/08/1997 natural de \_\_\_\_\_, portadora do Cartão de Cidadão nº 14791156 emitido pelo Arquivo de Identificação de \_\_\_\_\_, válido até 30/12/2024, participou na sessão de Formação Remota "**Gestão de Stress e Prevenção de Burnout em Isolamento Social**" que decorreu a 27 de abril de 2020, com a duração total de 1 hora.

O Formador

  
W4RESEARCH

Lisboa, 27 de abril de 2020

## Anexo E

### CERTIFICADO



Certifica-se que **Helena Isabel da Costa Martins**, nascida a 08/08/1997 natural de \_\_\_\_\_, portadora do Cartão de Cidadão nº 14791156 emitido pelo Arquivo de Identificação de \_\_\_\_\_, válido até 30/12/2024, participou na sessão de Formação Remota "**Farmacovigilância em Estudos Clínicos**" que decorreu a 04 de maio de 2020, com a duração total de 1 hora.

O Formador

Ana Rita Marques  
W4RESEARCH

Lisboa, 04 de maio de 2020

## Anexo F

### CERTIFICADO



Certifica-se que **Helena Isabel da Costa Martins**, nascida a 08/08/1997 natural de \_\_\_\_\_, portadora do Cartão de Cidadão nº 14791156 emitido pelo Arquivo de Identificação de \_\_\_\_\_, válido até 30/12/2024, participou na sessão de Formação Remota "**Submissões de Estudos Clínicos**" que decorreu a 11 de maio de 2020, com a duração total de 1,5 horas.

Os Formadores

Ana Rita Marques      Cristina Lopes  
W4RESEARCH

Lisboa, 11 de maio de 2020

## Anexo G

### CERTIFICADO



Certifica-se que **Helena Isabel da Costa Martins**, nascida a 08/08/1997 natural de \_\_\_\_\_, portadora do Cartão de Cidadão nº 14791156 emitido pelo Arquivo de Identificação de \_\_\_\_\_, válido até 30/12/2024, participou na sessão de Formação Remota "**Gestão de Tempo e Produtividade no Teletrabalho**" que decorreu a 1 de junho de 2020, com a duração total de 1 hora.

O Formador

  
W4RESEARCH

Lisboa, 1 de junho de 2020

## Anexo H

### CERTIFICADO



Certifica-se que **Helena Isabel da Costa Martins**, nascida a 08/08/1997 natural de \_\_\_\_\_, portadora do Cartão de Cidadão nº 14791156 emitido pelo Arquivo de Identificação de \_\_\_\_\_, válido até 30/12/2024, participou na sessão de Formação Remota "**Gestão Remota de Estudos Clínicos**" que decorreu a 03 de junho de 2020, com a duração total de 1,5 horas.

Os Formadores

  
W4RESEARCH

Lisboa, 3 de junho de 2020